

第65回日本感染症学会東日本地方会学術集会後抄録

会 期 2016年10月26日(水)～28日(金)
 会 場 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター
 会 長 塚田 弘樹(新潟市民病院感染症内科)

特別講演1 感染症へのアプローチ—基礎と臨床の連携の将来像—

京都大学, 京都大学大学院総合生存学館

光山 正雄

医学部の講座はどの大学においてもその発足以来, 厳格に臨床と基礎に大別されてきた。臨床講座は例外無く診療と結びついており, 一方基礎講座は診療の義務はなく, 基本的な生命現象や病態の学術研究と教育のために設置されている。臨床講座が診療科または臓器別に構築されているのに対して基礎講座の多く(例えば歴史的に古い解剖学, 生理学, 病理学など)は, 方法論や研究対象の縛りはあっても特定の個別疾患に縛られてはいない。ところで細菌学(微生物学)を専攻する講座(教室)だけは例外的で, 歴史的には感染症およびその原因微生物を対象としてきた。この種の研究室は我が国での医学部設立当初はほぼ全て衛生学のカテゴリーのひとつに過ぎなかったものが, 明治以降のドイツを主流とする病原細菌学の急速な勃興に呼応して独立したものが多く, そのように振り返るとき, あまたの新興・再興感染症が今なお日々問題となる現代において, 基礎と臨床の連携は極めて重視すべきものと考えられる。

ここ15年ほどの細菌学(微生物学)講座の教授の入れ替わりを見ると, 確実に細菌学(微生物学)ブローパーの研究者が減少し, 臨床の専門家出身が増えて来ている。この傾向に基礎細菌学(微生物学)の地盤沈下を嘆く声も多いが, 同時に感染症が内科系・総合臨床医学系で重要なセクションになったこと, 感染症の臨床専門家が従来以上に基礎的な研究に参入してきたことも事実である。見方を変えれば, 基礎細菌学(微生物学)と臨床感染症学がより近くなった, または近くならなければいけないとの時代要請が背景にあるととらえることも出来よう。医学における基礎研究の世界では, 生命機能の基本に関わる普遍的原理を追求するアカデミックな視点を失ってはいけませんが, 基礎研究者が従来以上に疾患としての感染症を意識した研究を行い, また臨床家はこれまで以上に基礎研究の動向を理解し, 臨床家ならではの感染(症)学の確立に邁進すべきであろう。本講演では, 歴史や近年の変化, 幾つかの将来像の芽生えなどの事例も織り交ぜながら, テーマに即した私見を述べさせて頂きたい。

特別講演2 バイオ医薬品登場の影響で大きく変わりつつある感染症・化学療法

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発寄附研究部門

渡辺 彰

「バイオ医薬品登場の～」と言っても, 登場したのは残念ながら抗菌薬などではない。免疫性炎症性疾患の画期的な治療薬として登場した生物学的製剤(以下, バイオ製剤)の使用急増に伴って併発感染症も増加し, 従来からの感染症対策では対応しきれない特異的な臨床経過も一部に見られることを熟知する必要に迫られているのである。バイオ製剤とは, 化学合成された化合物に対する対語であり, ヒトなどの生物由来の材料(多くは免疫グロブリンまたはその遺伝子)を用いて生物工学の手法により作られる製剤である。リウマチ(以下, RA)などの免疫性炎症性疾患の病態解明が進み, 炎症の成立と維持に重要な役割を果たすサイトカインや分子が同定されて以降, それらを標的にその作用を阻害する薬剤が多数実用化された。

わが国にバイオ製剤が導入されてから15年になり, 2016年春時点で10剤が上市されている。その導入でRAや炎症性腸疾患(クローン病, 潰瘍性大腸炎), 乾癬その他の免疫性炎症性疾患の治療成績が飛躍的に向上した一方, 種々の感染症が併発している。注意すべきは結核と肺炎, ニューモシスチス肺炎(PCP), 非結核性抗酸菌症(以下, NTM症)であるが, わが国では過去の結核の高蔓延を背景に高齢患者での結核併発が多く見られ, また, 結核を抜いて中高年層で増加中のNTM症では, 診断と治療の困難性・不確実性もあって対応に苦慮することが多い。バイオ製剤投与時の結核併発は, クローン病で少なく, RAで多い。RAの好発年齢層がクローン病より高齢側にあり, 過去の結核高蔓延の影響がRA患者に多いためである。すなわち, 過去の結核既感染に伴う潜在性結核が高齢者に多く存在することを踏まえ, バイオ製剤投与前の結核スクリーニングと, 陽性者への抗結核薬の予防投与を行うことが極めて有意義である。実際, インフリキシマブのRAにおけるわが国の市販後調査の経過中に, 上記の方針を主治医に提示して介入したところ, 介入後には結核併発例が激減している。

一方, NTM症では日本リウマチ学会が, NTM症を併発しているRA患者へのTNF- α 阻害薬の投与を禁忌とする指針を示していた。これに対し, 2014年2月に発刊した日本呼吸器学会の「生物学的製剤と呼吸器疾患診療の手引き」では, 患者の予後やQOLを考慮し, 一定の条件下ではTNF- α 阻害薬の投与を行ってよい例があると提案し, その条件を示した。これは, 内外の報告を精査し, RA患者中の結節・気管支拡張型で一般・栄養状態良好なMycobacterium avium complex症では, バイオ製剤投与

後の死亡例が見られないことやわが国における経験から提案したものである。これを受けて日本リウマチ学会も同年6月、指針を改定するに至った。講演では、生物学的製剤投与で増えている結核とNTM症を中心に、その発症機序と診断・治療、予防について詳しく述べたい。

招請講演1 モノづくりにおける3D活用の最先端と医療プロセス適用への可能性

ラティス・テクノロジー株式会社

鳥谷 浩志

2016年3月、Googleのアルファ碁が世界トップ棋士「李世ドル」を破ったことが衝撃的に報道された。知的なひらめきを必要とする囲碁において、人類がコンピュータに敗北する時代になった。これを可能にしたのが深層学習という人工知能技術の進化であるが、その根底にはメモリー容量やCPU速度、ネットワーク回線が飛躍的に向上してきたという背景がある。

進化するITを積極的に活用してグローバル競争に挑んでいるのが日本の製造業である。米独が先行する第四次産業革命の動きに翻弄されながらも、製造業各社はITを活用して品質、納期、価格競争に打ち勝ち世界に打って出ようと様々な工夫を凝らしている。医療の言葉で言えば、より安心して早期に完治する医療を安価に提供しようとしている。製造業では3D CADを使って製品設計を行ってきた。3D設計の結果、現物をそのまま表現するデジタルな3Dモデルが出来上がる。この3Dモデルを利用して、部品同士が干渉するのか、製品をどう組み立てるのかといったことをパソコン上で検証できる。自動車の試作車には1台5千万以上のコストがかかると言われるが、3Dモデルを利用すれば試作車を作る必要もなければ、試作車の完成を待つ必要もない。

3Dモデルは誰にでも分かりやすいという特徴もある。製造現場には紙図面で情報伝達を行ってきたが、熟練工が減って図面での情報伝達が難しくなってきた現在、タブレットを用いて3Dで情報伝達することが行われている。巨大で扱いにくい3D CADデータを軽快に扱えるようにするXVLという3D軽量化技術の出現がこれを可能にした。

医療現場ではMRIやCTスキャナにより患部の3D画像による診断が普通になっている。3Dプリンタを使えば、3D画像から臓器や骨の実物を作ることもできる。しかし、この3D画像群を表現するDICOMデータは巨大であり、製造業におけるCADデータと同様に扱いにくいという難点がある。ここにXVL技術を利用すれば、関係者全員で情報共有することで治療の質を上げるとともに、理解しやすいインフォームドコンセントにも利用できる可能性がある。

製造業にはPLM(Product Lifecycle Management)という製品企画から設計製造、サービス、販売までのすべてのプロセスを3D情報で支援することで効率化しようという考え方がある。最近では、センサーで検知された現物情

報も管理しようという取り組みも進んでいる。同じ考え方で、人体のデジタルモデルを生産に渡って管理することで、効果的な健康管理や未病の発見、適切な治療の実現も可能になるかもしれない。製造業の3D活用の知見が医療の進化に貢献できれば幸いである。

招請講演2 報道されないアメリカ医療の真実と日本の選択

国際ジャーナリスト

堤 未果

特別企画 呼吸器感染症を斬る—新世代に託される課題—

司会の言葉

信楽園病院呼吸器感染症内科

青木 信樹

現在、世界的に抗菌薬耐性菌の増加があらゆる領域で問題となっているが、新たな抗菌薬の開発はほとんどなされていないのが現状である。このようなことから抗菌薬の適正使用が叫ばれ、多くのガイドラインが作成されてきた。Antimicrobial Stewardshipが実施あるいは検討されているが、未だ不十分といえる。本特別企画では、新世代(医師を含む医療従事者)に、呼吸器感染症について、何を期待し、何を課題にしていくべきかを考えていきたい。臨床医の立場から二木芳人先生には、呼吸器感染症専門医をどのように育てていくかを、菊地利明先生には呼吸器感染症診療を中心に、関雅文先生には呼吸器感染症のガイドラインについて述べていただき、最後に、館田一博先生からは、基礎医学分野の立場からご意見をいただく予定である。

SP1. 臨床医の立場から呼吸器感染症専門医は何を目指すか?

昭和大学医学部内科学講座臨床感染症学部門

二木 芳人

感染症専門医が内科領域の一つとして確立されるようになり、彼らには幅広い感染症への対応が求められる。細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症など病原微生物も多彩で、感染症種類も、呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症などと様々な臓器の感染症や病態にも対応しなければならない。特に内科系感染症専門医は、呼吸・循環不全や肝・腎不全などの臓器障害時の対応が同時にできなければ専門医を標榜すべきでないと考えている。また、我が国の感染症専門医は、時には病院感染対策業務にまで駆り出されることもあるし、昨今では新興・再興感染症も視野に入れた情報の収集や種々の対策の担い手とされることもある。このような現状において、呼吸器専門の内科医にとって同領域の感染性疾患の位置づけや重みも変化しているように思われる。1980~90年代には新薬開発も盛んであり、臨床評価の一つの柱である呼吸器感染症領域では開発試験も数多く、それに関連する臨床研究や研究会も多数実施されていた。20世紀末から21世紀初頭にかけては、新薬開発はやや陰りを見せたが、呼吸器感染症領域では診療ガイド

ラインも学会で作成されるようになり、その検証のための臨床研究が盛んに行われ、それはそれで華やかな時代であった。しかし昨今は、新しい肺炎ガイドラインの作成が模索されてはいるが、治療面では新薬の開発は滞り、診断技術は若干の革新を果たしつつあるが研究的レベルであり、実臨床ではまだ変化も乏しいように思われる。かつては呼吸器内科領域でのひとつの花形領域だった感染症は、いまや喘息や COPD、あるいは肺がん領域などに比べ、基礎・臨床それぞれの研究テーマはやや見劣りする感は否めない。無論、呼吸器感染症領域にも課題がないわけではなく、ワクチン療法の普及、非結核性抗酸菌症の増加、院内感染症での多剤耐性菌の急増や、肺アスペルギルス症では抗真菌薬耐性化が世界的な話題となるなど、基礎的・臨床的な研究テーマには事欠かない。しかし、これらはいずれもかなり専門性の高い領域であり、一般の呼吸器内科医がどこまで掘り下げて取り組むかは難しいポイントであろう。次世代の呼吸器感染症領域のリーダーは、この状況をどのようにとらえて将来をいかに予測し、今後、呼吸器領域の感染症専門医をどのようなテーマをもって育てるのか？ 感染症専門医との棲み分けをどうするのかなど、熟慮すべき時かもしれない。

SP2. 臨床医の立場から

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

菊地 利明

感染症治療は、1928年のペニシリンの発見、そして1940年代半ばのペニシリンGの普及と、20世紀に大きな変遷を遂げた。抗菌薬が人類の寿命を延ばすのに最も大きな貢献をしてきた、とまで言われている。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に代表されるような耐性菌の出現、それに対し新たな抗菌薬の開発が滞っている現状、さらにはエボラ出血熱やジカ熱といった新興感染症の勃発と、感染症診療を取り巻く昨今の情勢には閉塞感や不安感が漂っている。さらには、生物学的製剤の普及といった医療の高度化は、新たな感染症を醸成する下地となり、日常の感染症診療をより複雑化することにつながっている。本講演では、これらの課題を踏まえた上で、これからの呼吸器感染症診療を考えてみたい。

SP3. 臨床医の立場から—これまでのガイドライン作成でわかったこと、よかったこと—

東北医科薬科大学病院感染症内科、東北医科薬科大学医学部感染制御部

関 雅文

わが国では、主に日本呼吸器学会から2000年以降、市中肺炎 (CAP)、院内肺炎 (HAP)、そして医療・介護関連肺炎 (NHCCAP) のガイドライン (GL) が発刊され、肺炎診療に関する一定の指針が提示されてきた。これらは全国調査のデータを基に構築、改訂が進められてきた画期的な GL 群であり、感染症学会・化学療法学会の感染症治療ガイドや呼吸器感染症 GL の発刊にも一定の影響を与えた

と言えよう。

これらの GL の最も大きな功績は、「場所」による疾患分類、という基本的な考え方を、肺炎診療において提示した点にある。すなわち、肺炎の発症した場所によって、患者の病態や主な原因菌、結果的に使用するべき抗菌薬までもが、きわめてシンプルに連想され、現場の専門外のスタッフや若い医師らにも、肺炎診療の最も基礎的な部分を伝えることができたことが挙げられる。これらは、GL が本来果たすべき重要な役割であり、肺炎診療の浸透と標準化に大きな貢献をしたと言えよう。実際、これら一連の GL は多くの発刊部数を記録し、学会の収益にも貢献した。さらに、「A-DROP」、「I-ROAD」など、わかりやすい予後予測システム=重症度分類法を提示した点も大きい。これらのシステムも、その後の検証できわめて優秀なデータを示し、わずか数項目で予後予測が可能なことを立証して、肺炎診療を身近なものとした。しかし、問題点も少しずつ浮かび上がった。特に、治療に関しては、2011年に発刊された NHCCAP ガイドラインでの診療アルゴリズムが検証され、適切と思われる抗菌薬治療をしても救命できない症例が多数存在すること、また、主な標的と考えられてきた MRSA や緑膿菌などの耐性菌が、実は必ずしも治療対象とはならず、むしろ治療することで、さらに耐性化を助長し、抗菌薬の副作用が影響するなどして、患者にとっては予後不良とさえなりうるという一連の報告であった。これは、わが国の高齢化が進行し、抗菌薬治療のみでは救命できない、もともとの状態が不良な超高齢者による誤嚥性肺炎やインフルエンザ関連肺炎などの存在を、はっきりと我々、医療従事者と国民に認識させるものであった。したがって、GL の発刊によって、抗菌薬を中心とした治療アルゴリズムの問題点も明確となり、医療制度やワクチンを含む予防、そして耐性菌伝播抑制のための感染制御活動へ、肺炎診療の舵を転換させた点でも、きわめて大きな意義があったと考える。今回のシンポジウムでは、私自身が関わってきた GL 作成そのものの過程を振り返るとともに、今後、かくあるべきと考える肺炎診療の姿、そして GL の形を改めて考えてみたい。

SP4. 基礎医学分野から一次世代検査法から考える近未来感染症診療—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

感染症の診療において原因病原体の特定は極めて重要であるものの、実際の現場では多くの症例でその結果を待たずにエンピリックに治療が開始されていることも事実である。最近、病原体抗原を迅速に検出する方法、いわゆる免疫クロマトグラフィー法を用いた迅速検査法が普及し、尿中抗原としての肺炎球菌やレジオネラ、鼻腔・咽頭拭いを用いたインフルエンザ、クロストリジウム・ディフィシル感染症などで広く利用されている。しかし尿中抗原検査では、肺炎球菌検査における小児偽陽性の問題、治療後も長期間陽性が持続、レジオネラでは *Legionella pneumophila*

血清群1以外での偽陰性などの問題が存在することも広く知られている。このような状況の中で、病原体のリポソームL7/L12蛋白を標的とする新しい免疫クロマトグラフィ法の開発が進んでいる。最近になって、マイコプラズマ診断法が利用可能となり、これを他の病原体に応用した新しい診断法が検討されている。肺炎の尿中抗原診断は原因菌か汚染菌・定着菌かの鑑別においても重要となる。例えば臨床現場で呼吸器検体から分離されたMRSAが上気道における定着菌であるのか、実際に肺炎の原因となっているのかの判断に悩む症例も多い。もし、L7L12蛋白の検出で定着か感染かを鑑別することができれば、不必要な抗菌薬の使用を効果的に減らすことができる。本発表では感染症の原因菌決定法の進歩に関して、現在進行形の新しい診断法から、近未来の感染症診断法の試みをご紹介します。

Meet the up-front translational researchers

MUR-1. 鉄代謝から見た感染症

新潟大学医歯学総合病院呼吸器感染症内科/検査部

茂呂 寛

鉄はヘモグロビンを構成するなど、生体にとって必須の金属元素であるが、有害にもなる二面性を持ち、生体内で厳密に管理されている。鉄代謝は従来、主に血液疾患の領域で扱われることが多かったが、今世紀初頭に鉄代謝の主要な調節因子であるヘプシジンが発見されて以降、様々な病態における鉄の関与が徐々に明らかになってきた。ヘプシジンはインターロイキン6 (IL-6) を含む様々な刺激により多層的な調節を受けて肝細胞で産生され、その活性型であるヘプシジン-25は鉄の輸送体であるフェロポルチンの発現を阻害することで鉄の再利用、再吸収を抑制し、結果として血清鉄を低下させる方向に作用する。一方、鉄は細菌にとっても不可欠な栄養素であり、効率よく鉄を補足するために、小分子シデロフォアを産生する。急性期の感染症では、速やかに血清鉄が減少することが知られるが、細菌への鉄の供給を制御することにより、その増殖を抑制する、宿主側の防御能の一環とも考えられる。ヘプシジンは、もともと抗菌活性を持つペプチドとして同定された経緯があるが、鉄代謝の調節を介し、このような作用にあたり中心的な役割を担っている可能性が考えられる。こうした背景のもと、今回の発表では、鉄代謝に関する最新の知見とともに、急性期および慢性期の感染症における、ヘプシジンを含む鉄代謝マーカーの動態について自験例を紹介し、鉄代謝という新たな軸により感染症の病態を捉え直すとともに、その診断や治療への応用の可能性を探ることを目的とする。

MUR-2. 近年、急増する肺非結核性抗酸菌症の宿主側因子の解明を目指して

永寿総合病院呼吸器内科、慶應義塾大学医学部呼吸器内科

南宮 湖

肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、主に中高年以降の女性に好発する難治性の慢性進行性呼吸器感染症であり、近年、本邦でも急激な増加が指摘されている。そして、その根本的な治療が存在しないことから、臨床家を日々、悩ませている。疾病克服のためには、肺 NTM 症の疫学的実態の把握が、重要な第一歩であり、発表者らは、AMED の研究事業として、全国の呼吸器学会認定施設にアンケート調査を行った。全国アンケート調査から、1. 肺 NTM 症の罹患率は7年前と比較して、約2.6倍と急激に増加していること、2. 肺 NTM 症の罹患率は肺結核の罹患率を超えたこと、3. 肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症が肺 NTM 症の約90%を占めることを示し、肺 NTM 症が公衆衛生上、重要な呼吸器感染症であることを明らかにした (Namkoong H *et al.* Emerg Infect Dis, 2016)。このように近年、急増していることが判明した肺 NTM 症は、他人種と比較してアジア人の罹患率が高いこと、家族集積性のあること、やせ型の中高年女性に好発すること以外にも、標準治療で効果を認めない患者群の75%は、環境中の異なる菌株が再感染していることが判明している (Wallace RJ *et al.* Chest, 2014)。つまり、肺 NTM 症の感染・発症には菌側因子だけでなく、宿主因子の強い関与が示唆されている。また、ヒトからヒトへの感染がない肺 NTM 症において、居住環境が異なるにも関わらず、同一家系内に肺 NTM 症を発症することが報告されており、発表者は、その家系が有している遺伝子の中に、肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子の候補が含まれていると考えた。家族性に発症する肺 NTM 症患者及び非発症者を含むその家系を集積し、次世代シーケンサーを活用した遺伝学的アプローチを行うことで、疾患感受性遺伝子候補の探索を行っている。発表者は慶應義塾大学医学部倫理委員会から承認を得て、家族性肺 NTM 症患者の DNA 検体を、現時点で10家系から合計21名集積し、DNA 検体のエクソーム解析を行い、複数の疾患感受性遺伝子が候補として挙がった。その中でも、3人の発症者が存在する家系において、疾患感受性遺伝子の存在が強く考えられ、現在、解析を進めている。このような translational research は多くの研究協力者の多大な尽力があって初めて成立し、この場を借りて深謝すると共に、ぜひ、本研究に関心があり、家族性に発症する肺 NTM 症患者さんを診療されている方は、当施設までお問い合わせいただきたい。今後、施設の垣根を越えて、肺 NTM 症患者に寄与する translational research を進めていきたい。

MUR-3. アスペルギルス感染症をめぐる諸問題の解決を目指して

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野
渡邊 哲、亀井 克彦

アスペルギルス症は免疫低下宿主の増加、肺基礎疾患を有する患者の増加などを背景にここ数十年増加し続けている。本症は診断が困難で、また治療薬の選択肢が限られていることなどから現在に至るまで致死率が高く、臨床現場

では極めて重要な問題となっている。深在性真菌症は早期治療により予後の改善が期待されることから、早期診断が可能な診断ツールの開発が渴望されている。そのためにはアスペルギルス感染症のメカニズムの理解が重要であるが、十分に解明されているとは言い難い。さらに近年、アスペルギルス症の主要な原因菌である *Aspergillus fumigatus* の薬剤耐性が全世界的に問題となりつつある。なかでも治療戦略上重要な位置を占めるアゾール系抗真菌薬に対する耐性株の増加は我が国においても懸念されている。実際、いくつかの研究結果から我が国においても *A. fumigatus* のアゾール耐性株の頻度が増加しつつあることが明らかになりつつある。

また *A. fumigatus* 以外のアスペルギルス症原因菌については欧米諸国と菌種の分布など状況が異なっている可能性も指摘されているが、これらの菌種の中には薬剤感受性が不良なものもあり、治療薬の選択に大きな影響を与える。われわれはこうしたアスペルギルス症をめぐる諸問題を踏まえ、様々な研究を行っている。本講演では *A. fumigatus* の感染初期における肺上皮細胞に対する影響、菌体外マトリックスをターゲットとした診断ツールの開発の試み、*A. fumigatus* の耐性メカニズムの解明、non-*fumigatus* *Aspergillus* についての研究など、アスペルギルス症をめぐる問題とその対策について話をさせていただく予定である。

MUR-4. 市中型呼吸器感染症に対する網羅的迅速診断法—その臨床への応用—

慶應義塾大学医学部感染症学教室

諸角美由紀

市中型急性呼吸器感染症の原因微生物は、ウイルスから細菌まで多岐にわたる。細菌の培養検査では結果判明までに通常2~3日間を要し、質量分析で菌種を同定する場合にも菌が発育していることが必須である。ウイルス検査には迅速診断キットがいくつか市販されているが、その感度や特異度には問題もみうけられる。近年、これら原因細菌において薬剤耐性化が進行しているが、少子高齢化の社会的背景と相俟って難治例や予後不良例が散見される。その対応として、感染症が疑われる症例に対し、短時間に原因微生物を特定し、適切な抗菌薬を選択することが求められている。

私達は2003年より市中呼吸器感染症の原因微生物として頻度の高い細菌とウイルスとを検索する real-time PCR (PCR) 法による網羅的迅速検索法を構築し、その臨床応用を試みてきた。ARD研究会(代表 岩田 敏教授)の成績によると、小児のCAP例(903例)における原因微生物は、細菌が49%、ウイルスが53%であった。細菌では肺炎球菌の割合が63%と最も高く、次いでインフルエンザ菌が34%、マイコプラズマが19%であった。細菌の関与が推定された439例では、低年齢ほど肺炎球菌とインフルエンザ菌の割合が高く、6歳以上の学童期になるとマイコプラズマによる肺炎例が半数以上を占めていた。一方、

ウイルスは5歳までの割合が高く、RSV-A, Bが39.9%、次いでRhinovirusが28.9%、Parainfluenza virus type 1-3が12.9%であったが、これらのウイルスはその特徴から単独感染例が多いものと細菌との混合感染が多いものとに区別された。

一方、成人CAP例では、先行抗菌薬の投与例が多いといった影響と、受診のタイミングが小児に比して非常にバラつきがあり、不明例が多い。2012年から行った東京慈恵会医科大学附属病院・呼吸器内科ならびに虎の門病院・呼吸器内科の先生方との共同研究によるCAP例の原因微生物の内訳をみると、肺炎球菌が38%と最も多く、次いでインフルエンザ菌が37%、マイコプラズマが5%、クラミドフィラが1%、そしてレジオネラ菌が1%であった。一方、ウイルスの陽性率は21%であった。92症例のうち30例(33%)が既に抗菌薬の投与があり、そのため、PCR法では72%で原因微生物を推定できたのに対し、培養法では57%に留まった。耐性菌の増加防止には、正しい抗菌薬の選択とその適正使用は避けて通ることはできない。そのために最も必要なことは、個々の発症例の原因微生物を速やかに鑑別することである。精度の高い診断なくして適正使用はあり得ないと考える。世界に目を向ければ、網羅的な微生物迅速検索法は世界的にも主流となりつつある。

教育講演 1 輸入感染症診療の原則とピットフォール

国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

忽那 賢志

観光庁の統計によれば2015年の訪日外国人旅行者数は1,974万人、日本人海外旅行者数は1,621万人であった。現代では海外渡航歴がある患者を診療することは決して稀ではなくなってきている。輸入感染症診療で最も重要なことは海外渡航歴を聴取することに尽きる。海外渡航歴の有無が分からなければ、我々はマラリアやデング熱といった鑑別診断を想起することすらできない。発熱、下痢、皮疹など熱帯感染症で頻度が高い症状を訴える患者を診療する場合には、海外渡航歴を必ず聴取するよう心がけたい。一方で海外渡航歴に引きずられ過ぎる事例もときに経験する。海外渡航歴を気にしすぎるあまりに、マラリアやデング熱といった鑑別診断ばかりが挙がり、日常診療で経験する頻度の高い疾患を見逃してしまうことが多々ある。輸入感染症は、一般的な鑑別診断を挙げた上で、それに加えて考慮すべきものであるという点も忘れないようにしたい。海外渡航歴のある患者を診断する上で重要なのが「渡航地・潜伏期・曝露歴」の3つである。これらは全て問診で聴取することが可能であり、特殊な検査をせずとも鑑別診断を絞ることができる。まずは渡航地の疫学を知ることから始まる。東南アジアではデング熱や旅行者下痢症が多く、サハラ以南アフリカではマラリアが多い、など一口に熱帯感染症と言っても地域によって罹患しうる感染症のリスクが異なる。渡航地の感染症の疫学を把握しておくことが重要で

ある。これらの疫学を知らない場合も、インターネットで調べることですぐに情報を得ることができる。たとえば、厚生労働省検疫所の作成している FORTH は、日本語で海外の感染症の情報が読めるサイトである。次に潜伏期を知ることで、鑑別診断を大きく狭めることができる。例えば、発症の7日前から2日前まで渡航していた、という場合にはこの疾患の潜伏期は2日から7日ということになり、この間の潜伏期に当てはまらない感染症、例えばマラリアや腸チフスなどは除外することができる。最後に曝露歴であるが、熱帯・亜熱帯地域の生活は日本よりも曝露の機会が多いため、様々な病原体に罹患するリスクが高くなる。蚊やダニの刺咬歴、食事摂取歴、現地での性交渉歴、動物との接触歴、淡水曝露歴など病原体に曝露する可能性のある病歴がないか一つ一つ丁寧に確認する必要がある。これらの問診によって大きく鑑別診断を狭めることができる。その上で、まず考えるべき疾患はマラリアであり、ここまでの鑑別診断にマラリアが残っている場合には末梢血のギムザ染色で3回陰性が確認できるまではマラリアを念頭に置いておくべきである。また、今日的にはジカ熱の見逃しが大きな社会問題につながりかねないため、ジカ熱についても十分に可能性について考慮し、必要があれば保健所への連絡を行う。

教育講演2 敗血症の新定義

亀田総合病院集中治療科

林 淑朗

敗血症の新しい定義および診断基準が2016年の2月に公表された。これは、欧州の European Society of Intensive Care Medicine と米国の Society of Critical Care Medicine を代表する19名の専門家によって構成されるタスクフォースにより作成されたもので、日本集中治療医学会を含む世界中の主要専門家団体も公式に支持した国際的な定義・診断基準である。敗血症は集中治療における最も頻度の高い治療対象であるが、多くの敗血症は、市中、一般病棟、そして非急性期病院で発症するので、定義・診断基準の改定は集中治療医・救急医のみならず多くの医療従事者にとって重要である。従来の定義との比較において大きな変更点は、敗血症が「感染に対する宿主生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害」と定義され、診断基準においては臓器障害の客観的基準として「SOFAスコアの2点以上の増加」が採用された点である。これに伴い重症敗血症（旧定義における、臓器障害を伴った敗血症）という用語がなくなった。また、敗血症性ショックの定義では、定義に低血圧のみならず細胞・代謝異常の概念が加わり、診断基準に「血清乳酸値 $>2\text{mmol/L}$ 」が加わった。SOFAスコアや乳酸値の測定が診断に必須になったことで、集中治療室の外では、敗血症・敗血症性ショックの診断が困難になる可能性があるが、これは敗血症・敗血症性ショックのマネジメントが多く、多くの国で集中治療室で集中治療専門チームによって行われるようになった近年の医療体制の変化を反映したものであると思われる。一方で、集中治療室の外

では、非集中治療医や看護師が、敗血症を疑い、集中治療科コンサルトのトリガーとするツールとしてSOFAスコアの簡略版である quick SOFA (qSOFA) が今回新たに提唱された。本講演では、敗血症の新定義の解説のみならず、新定義を必要とした背景や新定義がもたらすであろう今後の展望について述べる。

教育講演3 臨床研究でよく見る統計的な落とし穴—common pitfalls in statistics in medicine—

国立がん研究センター研究支援センター研究推進部

福田 治彦

臨床研究論文における統計の誤用については雑誌のeditorを務める生物統計家らによって繰り返し指摘がなされてきたが、じゃあ何を参考にするのか?と言うと、実際には、頃合いの量と質の統計ガイドラインを提供している学術雑誌は決して多くない。

演者は1997年、東京大学疫学・生物統計学教室の大橋靖雄教授(当時)のご指導の下、Editorial Officeの依頼を受けて本邦の英文誌 Japanese Journal of Clinical Oncology (JJCO) に、論文投稿に際しての統計ガイドラインを執筆した(Jpn J Clin Oncol 1997; 27 (3) 121~127)。執筆に際しては、国内外の医師向けの統計の教科書や英文誌の統計ガイドラインを参考にした。基本的な事項の解説であるため、20年近く経ったが内容的には古くなってはいないと考えている。さらに依頼を受けて作成した日本語訳(Japanese Journal of Clinical Oncology 投稿に際しての統計解析結果のレポートに関するガイドライン)とともにJJCOのwebsiteで閲覧可能である(http://www.oxfordjournals.org/our_journals/jjco/for_authors/guideline.html)。本セミナーでは、このJJCOガイドラインの内容を中心に、臨床研究論文でよく見る統計的な落とし穴を概説する。内容としては、以下を予定している。

- ・統計的有意性の意味：“有意差がない”と“差がない”は違う
- ・順序カテゴリカルデータの分割表の検定：統計的有意…なにが有意?対立仮説は何か?
- ・多重性：たくさん検定を行って $p < 0.05$ だったからと言って“有意”とは言ってはいけない
- ・検証的 vs. 探索的：“レトロな研究”や第II相試験の結果で日常診療を換えてはいけない
- ・競合リスク：「遠隔再発」や「他病死」を打ち切り(censor)にしてはいけない

教育講演4 結核・抗酸菌に特徴的な薬剤標的と新規薬剤の開発研究

新潟大学院医歯学総合研究科細菌

松本 壮吉

2014年に960万人の結核患者が発生し、150万人の命が奪われたように(WHOの2016年の統計)、結核は今日においても脅威的な疾病である。日本では平成26年に新規登録患者が2万人を割り19,615人となったが、薬剤耐性

結核、集団感染、高齢者結核、国際化にともなう外国人結核などの問題が依然としてある。一方、非結核性抗酸菌 (NTM) 症の増加が著しい。厚生労働省研究班によるアンケート調査の結果、2014 年の本邦における罹患率は 10 万人あたり 14.7 人と推定され、結核に匹敵することが示された。このような結核・抗酸菌症を取り巻く状況のなか、新薬開発は対策強化の鍵であり、端的にいえば現在、1) 薬剤耐性結核や難治性 NTM 症に対する新規治療薬、2) 治療の短縮化を可能にする薬剤、3) 発生母体となる無症候感染の治療薬開発、が必要である。結核に対しては 1967 年のリファンピシン以来およそ 50 年ぶりに、ベタキリンとデラマニドが開発され、多剤耐性結核の治療薬として認可された。ベタキリンは、ATP 合成を阻害する新しいタイプの薬剤で、デラマニドは既存薬と異なる結核菌の細胞壁合成を阻害する。ただ、この 2 剤の投入によっても治療の短縮は充分に見込めず、耐性菌出現の危惧もぬぐえない。非結核性抗酸菌症に対する効果も確認されていない。したがってより強力な薬剤の投入が必要とされている。結核菌は、人工培地における増殖において、およそ 600 の遺伝子が必須であり、これらは薬剤標的の候補といえる。NTM にも相当数の標的が見込める。加えて、未発症感染者の治療においては休眠菌に必須の代謝を阻害する必要がある。肉芽腫内を想定した低酸素環境など、通常の培地での培養条件と異なる環境での検討も必要となる。私達は、ルシフェラーゼを発現する組み換え結核菌を作成し、数日で薬剤効果を判定できる系を確立、それを用いてスクリーニングを継続しているが、結核菌の蛋白質分解系の一つ Clp が休眠期を含めた薬剤標的であることを見いだしている。蛋白質分解系が生存に必須であることは他の菌種ではまれで、Clp は選択性の高い薬剤標的であることが期待される。一方、同じ化合物ライブラリーを NTM を対象に試験を行うと、有効物質数は少なく、NTM 症薬開発の困難さが示唆される。有効な薬剤は、その殺菌性に依存するが、殺菌はラジカルの産生と相関するとの報告もあるが評価は定まっていない。いずれにしても、薬剤の作用機作は感染の生物現象に関わり、その相互理解は、新薬の開発につながる。本会では、我々の試みを含め現在の結核・抗酸菌症薬開発を、特に結核・抗酸菌の病原性と作用機作メカニズムの観点から紹介する。

教育講演 5 ファビピラビルの開発の経緯

富山化学工業株式会社総合研究所薬理研究部

古田 要介

ファビピラビル (T-705) は、富山化学工業株式会社で創製された新規な抗インフルエンザウイルス薬であり、従来の薬剤とは異なる作用機序を有する薬剤である。その作用機序は、細胞内に取り込まれたファビピラビルが細胞内酵素により代謝・変換され、ファビピラビル・リボシル三リン酸体 (T-705RTP) となり、これがインフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ (RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ) を選択的に阻害する。すなわち、ファビピラビル

は核酸塩基母核化合物ではないが、核酸と同様な代謝・変換を受けて擬似核酸としてウイルスに作用を示す。ファビピラビルの特徴は、*in vitro* で A, B, および C 型のすべての型のインフルエンザウイルスだけでなく、既存薬 (アマタジン塩酸塩、オセルタミビルリン酸、およびザナミビル水和物) の耐性株に対しても抗ウイルス活性を示すこと、またマウス感染モデルでも各種の型・亜型のインフルエンザウイルスに対して治療効果を示すことがあげられる。ウイルスの DNA ポリメラーゼ (DNA 依存性 DNA ポリメラーゼ、RNA 依存性 DNA ポリメラーゼ: 逆転写酵素) をターゲットとした薬剤や、作用機序の一部としてウイルスの RNA ポリメラーゼを標的とした薬剤はこれまでに上市されているが、ウイルスの RNA ポリメラーゼを選択的に阻害するものはなく、新たな作用機序に分類される薬剤である。また、ファビピラビルはインフルエンザウイルスだけでなく多くの RNA ウイルスに対して効果を示すことが蓄積されてきた。特にマイナス一本鎖の RNA ウイルスに対して効果を示しやすい傾向にあり、今回それらの知見も含めて紹介したい。

教育講演 6 抗菌薬による薬疹—なぜ頻度が高いのか— 新潟大学医歯学総合研究科

阿部理一郎

抗菌薬による薬疹は他の薬剤に比較し頻度が多いことが知られている。またいわゆる交差反応として同系統の抗菌剤でも発症することが多いとされている。そのため臨床の場において薬剤アレルギーとしての薬疹の既往により、抗菌剤の選択が制限されることをしばしば経験する。しかしながら、なぜ薬疹の頻度が高く、さらに交差反応を起こすことが多いのか、その機序は明らかになっていない。最近私たちは、抗菌薬による「薬疹」の発症機序における知見を得たので、本講演で紹介する。抗菌薬選択に対する一助になれば幸いである。

教育講演 7 画像から考える肺感染症

立川総合病院放射線診断科

氏田万寿夫

肺感染症が疑われる患者の画像診断の要点は、異常所見の抽出に始まり、異常所見があれば感染症なのか、それとも非感染性疾患であるのか、そして感染症とすればどのような病原微生物による感染症なのか、さらにその要因となる基礎疾患や合併症はあるか、などである。胸部画像診断の普遍的なモダリティは単純 X 線写真であり、最初に施行される画像検査であるが、肺感染症に関しては診断の裏付け程度の位置づけであり、鑑別診断や合併症の評価における有用性は低い。胸部 CT は、市中肺炎における初期治療の選択に関して有用なエビデンスは乏しいが、原因微生物の絞り込みや初期治療が奏功しない場合の病態把握に寄与する。免疫不全者や呼吸不全の患者では迅速に適切な治療を開始する必要があるため、躊躇せず CT を施行することが求められる。肺感染症の中でも最もポピュラーな市中肺炎の多くは、単純 X 線写真で区域性または非区域性の

コンソリデーション（肺泡均等影，浸潤影）を呈するが，臨床像や画像所見から市中肺炎と考え抗菌薬を投与するが改善せず，時に増悪し，生検を含む精査の末に結核，悪性腫瘍，間質性肺炎の診断に至る症例に稀ならず遭遇する．このような非感染性疾患には，腫瘍性疾患として肺腺癌（浸潤性粘液性腺癌）や悪性リンパ腫，非腫瘍性疾患には器質化肺炎，慢性好酸球性肺炎，急性好酸球性肺炎，薬剤性肺障害，肺水腫（静水圧性，血管透過性），肺泡出血，放射線肺臓炎や ANCA 関連血管炎などが挙げられる．これらの中には典型的な X 線所見や検査所見から診断が比較的容易なものもあるが，CT による評価が必要かつ有用なものも少なくない．本講演では，肺感染症において認められる以下の画像パターンについて，それぞれ代表的な感染性疾患の画像所見を解説し，また鑑別を要する非感染性病変について鑑別のポイントを述べる．1. コンソリデーション（浸潤影），2. 結節・腫瘤，3. 空洞．

教育講演 8 ヒストプラズマ症一見逃される疾患一

千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野

亀井 克彦

ヒストプラズマ症は代表的な輸入真菌症の一つであるが，コクシジオイデス症の陰に隠れ注目されにくい．しかし世界的に見ると本症の流行地域は米国，中南米，アフリカ，東南アジアなど極めて広汎であり患者数でも凌駕している．海外の日本人が感染する機会は非常に多く，事実，我が国でも最も症例の多い輸入真菌症となっている．また該当する海外渡航歴がないままヒストプラズマ症を発病した症例が約 10% に認められ，原因菌の国内生息が疑われる異色の存在といえる．実際，海外の流行地域と日本とは気候その他で共通する点が多い．一方，本症は人獣共通感染症の側面もある．コウモリや鳥類の糞で増殖すること以外に，米国ではネコを中心とした身近な動物に多くの症例が見られている．我が国でも少数ながら同様の報告があるが，動物が感染したということは，同じ環境内でヒトが暴露されていることを意味する．意外なほど身近な病原体であることが示唆される．

本症の診療で最も問題となるのは，その多彩な病像であろう．このため他疾患との鑑別はしばしば容易でない．特に肉芽腫性疾患等との鑑別は複雑で，サルコイドーシスとの間には因果関係が存在する可能性すら指摘されている．また，他の輸入真菌症でも同様に肉芽腫性疾患，膠原病，アレルギー性疾患などと酷似した病像を示すことがあり，診断上問題を来しやすく，実際に誤認された症例も多い．これらの輸入真菌症では診断を誤ると全く異なった治療選択を行う事になり，予後に深刻な影響を与えかねない．更に自然治癒の強いヒストプラズマ症では，見逃されたまま後年の再発につながる恐れもある．

遭遇する機会の少なかった本症であるが，急速に進む国際化，オリンピックの開催などにより増加が懸念される．日常臨床における大切な鑑別疾患として認識されるべき疾患であろう．

平成29年1月20日

教育講演 9 感染症アップデートー診療を変える最新のエビデンスー

筑波大学医学医療系水戸協同病院感染症科

矢野 晴美

本講演では，過去3年間程度でランダム化試験など良質の臨床研究で報告された知見についてまとめる．特に診療を変える（変えた）最新エビデンスや文献による知見をまとめる．改訂されたガイドライン（例，米国循環器学会AHAなどの感染性心内膜炎のガイドラインなど）の要点も含む．

教育講演 10 コアグララーゼ陰性ブドウ球菌感染症

埼玉医科大学国際医療センター感染症科・感染制御科

光武耕太郎，宮里 明子

コアグララーゼ陰性ブドウ球菌（Coagulase negative Staphylococci：CNS）はヒトの皮膚や粘膜に常在し，コアグララーゼ反応陽性で臨床的に病原性が高い黄色ブドウ球菌と対比され，病原性は低いと考えられてきた．しかし，医療の進歩にともなって，免疫の低下した宿主，カテーテル留置や埋め込み型デバイスを有する患者が増加し，血流感染，カテーテル感染，シャント感染など，医療関連感染として CNS 感染症が問題となってきている．CNS は菌種によって臨床像に違いがみられる．*Staphylococcus epidermidis* group は臨床検体よりもっとも多く分離され，*Staphylococcus epidermidis* が CNS 全体の 50~70%，*Staphylococcus haemolyticus* が 10~15% をしめている．これらは中心静脈カテーテル感染，人工血管感染，人工弁の感染性心内膜炎，脳室—腹腔（V-P）シャント感染の原因となる．また，ICU 管理の新生児や好中球減少患者の血流感染の原因菌としての頻度も高い．*Staphylococcus lugdunensis* は，他の CNS の菌種と比較し病原性が高く，臨床像は黄色ブドウ球菌に近く，自己弁および人工弁感染による心内膜炎の原因となるが，経過が早く組織破壊の程度が強く，死亡率は 40~70% との報告もある．*Staphylococcus saprophyticus* グループの尿路感染の原因菌で，腎盂腎炎や尿道炎を引き起こす．CNS 感染の診断は，保菌あるいは検体採取時の汚染との鑑別が問題になるため，臨床的経過および菌種から判断する必要がある．治療に際して薬剤耐性傾向も強く，*S. epidermidis*，*S. haemolyticus* のメチシリン耐性菌は 70~90% におよび，グリコペプチド耐性菌の報告もある．院内伝播や薬剤耐性遺伝子の伝播にも関わることから，CNS は今後の医療において注意が必要な原因菌のひとつである．

教育講演 11 軟部組織感染症に対する治療戦略

杏林大学医学部形成外科

大浦 紀彦

感染は，宿主の免疫力と細菌の数と種類のバランスで成立する．このバランスを宿主側に引き寄せる，すなわち宿主を有利にする治療が抗菌薬・抗生物質治療である．現在の感染症学はこの観点から大いなる発展を遂げた．一方で

局所感染に関しては、抗菌薬の全身投与とは別の、洗浄や排膿によって細菌数を物理的に減少させる方法が創傷領域には存在する。軟部組織感染は全身性の感染とは異なり、軟部組織において感染が起こりやすい環境を改善することが可能である。感染が起こりやすい環境とは、1) 閉鎖空間・よどみ、2) 血流不全・壊死組織・異物である。これらの環境を改善するために行う戦略は、1) 切開排膿、流れを作る、2) 血流改善、壊死組織・異物除去（デブリードマン）である。これらを行うことによって抗生物質に頼ることなく、軟部組織における細菌数を物理的に減少させることが可能となる。2) に関しては、2000年代前半に慢性創傷に対する世界的な治療基準である wound bed preparation という概念が提唱された。これは創傷治癒を阻害する4つの因子を除去するという考え方で、4つの因子の中には、感染と壊死組織が含まれている。この概念の普及によって慢性創傷治療は大きく変革した。現在の感染症学とは少し異なった創傷治療の見地から軟部組織感染症に対する戦略を概説する。臨床診療の一助となれば幸いである。

シンポジウム1 耐性菌制御のブレイクスルーをめざして！

司会の言葉

東京慈恵会医科大学附属病院感染制御部¹⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

吉田 正樹¹⁾ 石井 良和²⁾

わが国においても薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが決定され、6つの分野で具体的な目標が設定された。つまり、①専門職等への教育・研修を推進、②薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握、③薬剤耐性微生物の拡大を阻止、④抗微生物剤の適正な使用を推進、⑤予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進、⑥国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進である。これらの事を踏まえて、本シンポジウムでは、各職種の先生方より、講演を頂く事としました。東邦大学医学部微生物・感染症学講座の石井良和先生には、「基礎から見た耐性菌の予防」という題で、細菌学のおよび遺伝学的知見を基に耐性株の出現あるいは伝播予防策としてどのような方略があるのか御講演頂きます。東邦大学医療センター大森病院臨床検査部の佐々木雅一先生には、「耐性菌の検査」という題で、検査室での耐性菌の検査の現状について述べて頂き、新しい方法も含めて現在実施されている薬剤耐性菌の検査について紹介をお願いします。東京慈恵会医科大学附属柏病院的菅野みゆき先生には、保菌者を早く見つけて早く対応することの必要性、日頃からの標準予防策、特に手指衛生を適切なタイミングで確実に行うことの重要性などの「耐性菌の水平伝播防止」について御講演頂きます。慶應義塾大学薬学部実務薬学講座の松元一明先生には、「耐性菌を作らないための抗菌薬療法」という題で、抗菌薬適正使用のためには、病院全体のAUD、DOT、抗菌薬の使い分けを把握すること、耐性菌を作らないための抗菌薬療法では病院

全体としての抗菌薬使用量の管理と患者個々に応じた投与設計することの重要性について御講演頂きます。公益財団法人がん研究会有明病院感染症科の原田壮平先生には、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対してチゲサイクリンやコリスチンなどの薬剤が使用可能となったが、併用療法を行われる場合も多く、耐性菌の治療、特に併用療法の可能性について御講演頂きます。

S1-1. 基礎から見た耐性菌の予防

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和

臨床材料から分離された菌株に対して有用と考えられる抗菌薬の *in vitro* の感受性検査成績を臨床的ブレイクポイントと照合し、耐性のクライテリアにある菌株を耐性菌と呼んでいる。しかし、臨床応用されている全ての抗菌薬に対する耐性菌が出現している現状では、病院内で耐性菌が流入することを防止することは困難である。さらに、耐性因子を保有しているにもかかわらず、ブレイクポイントでは感性和判定される菌株が少なくない。したがって、耐性菌やその予備軍ともいえる耐性因子保有株が、気付いた時は既に病院内に拡散していたということは容易に予測される。一般に感染症治療の目的で、抗菌薬を使用すると耐性菌の分離頻度が上昇することには必然性がある。最近、多剤耐性化しやすい、ハイリスククローンと呼ばれる、菌株が存在することが報告されている。これらハイリスククローン株の特徴として、フルオロキノロン系薬に対して耐性を示す菌株が多く認められることから、フルオロキノロン系薬の安易な使用がハイリスククローン株の選択と、その後さらなる耐性因子の獲得が促進されることが危惧される。したがって、ハイリスククローン株を選択しないような方策と、簡便で迅速なハイリスククローン株の検出方法を構築することが求められる。原核生物である細菌は真核生物が保有しない、プラスミドと呼ばれる染色体の複製とは関係なく、自律複製する遺伝因子を保有する。また、プラスミドの一部は、接触（接合伝達）により、プラスミド保有株から非保有株へと伝播することが知られている。そして、プラスミドは複数の外因性耐性因子を保有する場合がある。例えば、プラスミド上にアミノ配糖体系薬とカルバペネム系薬耐性因子をコードする遺伝子の両方が存在する場合、アミノ配糖体系薬の使用によりカルバペネム系薬を選択してしまう可能性が考えられる。さらに、耐性因子の保有と臨床的ブレイクポイントが一致しないことがある。その理由として、臨床的ブレイクポイントは耐性因子検出のために定められたものではなく、抗菌薬の臨床的有効性を予測するための指標の一つとして設定されていることが挙げられる。一方で、耐性因子保有株は潜在的に耐性化する可能性があると考えられている。本講演では、最近の細菌学のおよび遺伝学的知見を基に耐性株の出現あるいは伝播予防策としてどのような方略があるのか、会場の皆様と考えてみたい。

S1-2. 耐性菌の検査

東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

佐々木雅一

医療に関する大きな問題として薬剤耐性菌の問題が大きく注目されている。この4月に薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが決定され6つの分野で具体的な目標が設定された。そのうち動向・監視の分野では大腸菌、肺炎桿菌に関するカルバペネム耐性率は2014年の0.1~0.2%の水準を2020年においても同水準に留めることが求められており、抗菌薬適正使用や感染管理などいずれの目標を達成するためにも正しく耐性菌を検出出来ることが微生物検査室に求められる。従来、一般的な病院検査室において主に薬剤感受性検査の結果により薬剤耐性菌が検出されてきた。腸内細菌においては、ESBLやメタロβラクタマーゼなど阻害剤が存在する耐性因子については、阻害効果を確認することで比較的容易に微生物検査室で判定が可能であった。しかし、ステルス型CRE、oxa-48など利用出来る阻害剤が存在しないもの、膜変異による耐性、複数の耐性因子を有する場合など複雑化し検査室での判断は難しくなっている。遺伝子検査を実施出来る施設は限られており、簡易に薬剤耐性菌を検出出来るような検査が求められていた。近年、カルバペネム系抗菌薬の加水分解を利用したカルバペネマーゼ検出法が考案され、その一つであるCarba NPは迅速性に優れ、carbapenemase inactivation methodほどこの検査室でも簡易に出来るメリットがあり、どちらも高い感度と特異度を有する。これら新しい方法も含めて現在実施されている薬剤耐性菌の検査について紹介したい。

S1-3. 耐性菌の水平伝播防止

東京慈恵会医科大学附属柏病院

菅野みゆき

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)にはじまり、複数のアウトブレイクが報告されているバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)や多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター(MDRA)、さらに近年問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)など、さまざまな耐性菌に対する水平伝播防止は感染対策上重要な課題である。対策の基本は標準予防策と接触予防策である。耐性菌の水平伝播は、医療従事者の手指や医療器具、環境を介して起こるが、患者への接触の頻度の高さから手指を介した伝播の機会が多いと考えられる。耐性菌はいつ検出されるかわからない。保菌者を早く見つけて早く対応することが必要だが、見つかる前から可能な限り水平伝播を防止したい。つまり日頃からの標準予防策、特に手指衛生を適切なタイミングで確実に行うことが極めて重要であり、対策のカギとなると考える。耐性菌が検出されたら接触予防策を追加する。具体的には個室を使用し、入室時に个人防护具(手袋、ガウン)を着用する。当院では個室が少なく、すべての耐性菌検出例に対して個室を使用することは困難である。そのため、耐性菌の感受性や検出頻度から「必

ず個室とする耐性菌(VRE、MDRP、MDRA、CREなど)」と「患者の状態によって個室を選択する耐性菌(MRSA、ESBL産生菌など)」を決めて対応している。多床室を使用する場合は、カーテン内を患者ゾーンとして接触予防策を行っている。多床室での接触予防策は个人防护具の着脱場所や物品の管理が煩雑となりやすく手順を決める必要がある。当院では入院中は原則として接触予防策を解除していない。耐性菌検出歴のある患者が再入院する場合も、耐性菌の種類によって対応を決めている。

当院で検出されるMRSA、ESBL産生菌の30~40%が持込例である。他施設からの転入院例は入院時に監視培養を行っている。また、耐性菌検出による影響が大きい集中治療部門や小児病棟では、他施設入院歴の有無に関わらず監視培養を行っている。結果が判明するまでは予防的に接触予防策を行うことで、水平伝播のリスクを低減できる。耐性菌検出時には細菌検査室からの報告を受け、ただちに病棟へ出向き対策の確認を行う。また、病棟別のMRSA保菌圧(ある時点のMRSA検出歴のある患者数/全入院患者数×100)を定期的に確認している。新規検出はなくても保菌者が長期入院や再入院していることで保菌者が増加しているときは、水平伝播のリスクが高まるため、注意が必要である。日常の標準予防策、接触予防策、サーベイランスまで対策は多岐にわたるが、医療チーム全体で取り組むことが成果につながると考える。

S1-4. 耐性菌を作らないための抗菌薬療法

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座

松元 一明

感染防止対策加算には、バンコマイシン等の抗MRSA薬および広域抗菌薬等の使用に際して届出制または許可制をとり、投与量、投与期間の把握を行い、臨床上問題となると判断した場合には、投与方法の適正化をはかるようにと記載されている。これにはマクロとミクロの視点が要求され、マクロの視点からは病院全体における抗菌薬の使用量管理、ミクロの視点からは患者個々に応じた投与設計がある。病院全体として、抗菌薬の使用量を算出する場合、従来の使用本数やグラム数は用いられず、現在は、ほとんどの施設において、AUD(antimicrobial use density)が用いられている。AUDは特定期間の抗菌薬使用グラム数を各抗菌薬の1日通常投与量と入院患者延べ日数で割って算出しているので、薬物や施設間毎に比較できる。最近では、DOT(days of therapy)も算出されるようになった。DOTは特定期間の抗菌薬使用日数を入院患者延べ日数で割って算出しており、各抗菌薬の使用日数を比較できる。これまでAUDが増加した場合、患者1人当たりの使用量が増えたのか、それとも使用日数が増えたのか分らなかったが、AUDが増え、DOTが減っていれば、患者1人当たりの1日投与量が増え、投与日数が減少したことが想定できる。また、抗菌薬の使い分け(antibiotic heterogeneity)も重要である。例えば、抗緑膿菌薬を均等に使い分けることにより、各抗菌薬の緑膿菌に対する耐性率が低

下することが示されている。つまり、偏った使い方は耐性を増加させる。このように抗菌薬適正使用のためには、病院全体の AUD, DOT, 抗菌薬の使い分けを把握することが重要である。抗菌薬を患者個々に使用する場合、必ず考慮しなければならない概念として、PK/PD (pharmacokinetics/pharmacodynamics) がある。抗菌薬は PK/PD に基づいて使用することにより、有効性が改善することが数多くの論文で示されている。キノロン系薬において、MIC (minimum inhibitory concentration) 以上のある一定以上の濃度で、菌が全く発育しない濃度が発見された。この濃度のことを MPC (mutant prevention concentration) と呼ぶ。耐性菌は MIC と MPC の間の濃度域で高率に選択される。この濃度域のことを MSW (mutant selection window) と呼び、MSW 内の濃度を推移する時間を time inside MSW (Tmsw) と呼ぶ。キノロン系薬の有効性と関連する PK/PD パラメータは、Cmax/MIC であり、さらに、MPC を超える高い血中濃度が得られ、なるべく短い Tmsw となれば、有効性の担保と同時に耐性菌発現の抑制もできる。そのため、キノロン系薬は用法・用量として高用量単回投与が推奨された (例: レボフロキサシン 500mg 錠)。このように、耐性菌を作らないための抗菌薬療法は、病院全体としての抗菌薬使用量の管理と患者個々に応じた投与設計がある。

S1-5. 耐性菌の治療—併用療法の可能性—

公益財団法人がん研究会有明病院感染症科

原田 壮平

抗菌薬の併用療法は主に「経験的治療において起因微生物をカバーする可能性を高める」「標的治療においてシナジーによる臨床効果の増強を得る」のいずれかを意図して施行される。「経験的治療において起因微生物をカバーする可能性を高める」ことは多剤耐性菌の世界的な増加によりその重要性を増してきており、この判断を支援するために combination antibiogram が提案されている。「標的治療においてシナジーによる臨床効果の増強を得る」ことは、グラム陰性桿菌感染症治療の際にはかつては重視され、併用療法が好まれていたが、近年の臨床研究ではその目的での併用療法の有効性には懐疑的な結果が多く、少なくともルーチンのプラクティスではなくなった。多剤耐性菌感染症の治療においては治療薬の選択肢が少なく、なおかつこれらの薬剤の臨床効果も感受性菌に対する標準治療薬の効果よりも劣ることもしばしばあるため、併用療法に対する期待は大きい。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) による菌血症の治療では以前は治療初期にバンコマイシンにゲンタマイシンが併用されることがあったが、近年の臨床研究で有効性への疑問と毒性への懸念が示されたことで現在では推奨されなくなっている。バンコマイシンにベータラクタム薬を併用することによる効果の増強はこれまで *in vitro* の研究や後ろ向きコホート研究では示されてきたが、最近になり多施設共同ランダム化比較試験においてもこの併用が

MRSA 菌血症の早期のクリアランスに貢献しうることを示唆する報告があった。ベータラクタム薬併用による効果の増強は MRSA やバンコマイシン耐性腸球菌による菌血症に対するダプトマイシン投与においても複数の研究で報告されているが、これらを標準治療と位置付けるには、より大規模な臨床研究による検証を要する。また、小規模研究ではあるが MRSA 菌血症治療失敗例に対するイミペネムとホスホマイシンの併用による救済治療の良好な成績がスペインから報告され、驚きをもって受け止められた。多剤耐性グラム陰性桿菌に有効な新規薬剤の承認は多剤耐性グラム陽性球菌に対するそれよりも長期にわたり滞っており、チゲサイクリンやコリスチンが「切り札」の薬剤として使用されるがこれらの薬剤の臨床効果は必ずしも信頼に足るものではない。多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対してこれらの薬剤を軸とした治療を行う場合、仮に薬剤感受性試験で耐性を示したとしてもカルバペネムを併用すると臨床効果が高まることを示唆する報告がある。また、本来はグラム陰性桿菌に対して活性を有しないバンコマイシンをコリスチンとの併用で多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* 感染症治療に用いる、カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* 感染症に対して 2 種類のカルバペネムを併用するなど、これまでの抗菌薬選択の「常識」を打ち破るような試みもみられている。

シンポジウム 2 認定薬剤師活動のブレイクスルーをめざして!

司会の言葉

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室¹⁾、慶應義塾大学薬剤部実務薬学講座²⁾

藤村 茂¹⁾ 木津 純子²⁾

2008 年より日本化学療法学会で抗菌化学療法認定薬剤師制度が開始され、最近では Antimicrobial Stewardship が大学病院を中心に市中病院にまで認知されつつある。こうした中で感染症・抗菌化学療法に興味を持つ薬剤師が増えてきており、抗菌化学療法認定薬剤師の資格取得を目指す方向性が確立されてきた。本学会が期待する抗菌化学療法認定薬剤師の活動内容は、感染症の種類や病態に応じた抗菌薬の選択および適正使用を実践することである。感染症患者に対し、従来、薬剤師は薬剤の方向からのアプローチ、すなわち抗菌薬の感受性や TDM、薬物間相互作用などに重きを置いてきた。しかしながら、抗菌化学療法認定薬剤師は、これまでの 4 年生薬学教育でほとんどされてこなかった感染症の種類や患者の病態を理解することが求められる。現在、本学会を含め感染症関連の各学会で講習プログラム等が開催されこうした研鑽を積む体制が用意されているが、それ以上に日々の業務における病院薬剤師としての臨床経験が重要である。本シンポジウムでは、抗菌化学療法認定薬剤師の先生方が、実際にどのような活動しているのか、チーム医療の中で他職種から何を求められているのかをご紹介します。本学会に参加いただいている医師、看護師、薬剤師の先生方と意見を交換する場にしたい

と考えている。群馬県立がんセンターの大橋崇志先生には患者の病態理解の観点から、がん患者における好中球減少時の抗菌化学療法の考え方についてご講演頂く予定である。また東北大学病院の鈴木博也先生には集中治療部における活動として全身状態不良で腎機能の変化が激しい患者病態を理解し、抗菌化学療法の設計と副作用モニタリングについて述べていただく。また杏林大学医学部附属病院医療安全管理部の西圭史先生には、救命救急センターに常駐する薬剤師として重度熱傷患者や重症外傷患者などに対する抗菌薬を踏まえた薬物療法における支援、血中濃度管理など全てを迅速に対応することが求められる活動についてご発表いただく予定である。後半は、キノロン耐性大腸菌やESBL産生菌、多剤耐性緑膿菌など多くの耐性菌が分離されやすい泌尿器科病棟において耐性菌の発生を意識した抗菌薬の適正使用が求められる抗菌化学療法認定薬剤師の活動を札幌医科大学附属病院薬剤部の藤居賢先生にお話しいただき、最後に病床数199床以下のいわゆる中小病院における活動の実際と問題点について2016年3月まで新津医療センター病院で活動されていた新潟薬科大学臨床薬学研究室の継田雅美先生にご講演いただく予定になっている。このシンポジウムでは、抗菌化学療法認定薬剤師の資格取得後に、臨床の各分野において活動範囲をどう発展させていくのか考えてみたい。

S2-1. 認定薬剤師活動のブレイクスルーをめざして！ —血液内科—

群馬県立がんセンター

大橋 崇志

2016年4月、わが国でも薬剤耐性対策アクションプランが公表され、その戦略の1つとして抗菌薬適正使用の推進が挙げられた。抗菌薬を適正に使用するには、患者に応じた適正な診断（感染臓器の特定、病原微生物の想定）に基づく適正な抗菌薬を、適正な用法用量で、適正な期間投与することが重要であり、それにより感染症の治療効果を高めるだけでなく、耐性菌の出現を抑制する。抗菌薬適正使用を推進する手法としてAntimicrobial Stewardship (AS)が提唱されている。ガイドラインではAS Team (AST)をInfection Control Team (ICT)とは別に構成し、感染症専門医と感染症治療のトレーニングを受けた臨床薬剤師（日本では抗菌化学療法認定薬剤師や感染制御認定薬剤師・感染制御専門薬剤師がこれにあたる）の参加が必須としている。血液内科では、原疾患に由来する免疫不全に加え、抗がん薬、免疫抑制薬の使用による医原性の免疫不全状態に陥りやすく、広域抗菌薬の使用量が増えやすい。そのため、抗菌薬適正使用の重要性が高く、薬剤師が感染症診療において、医師と協働する意義は大きい。血液内科では様々な免疫不全を起こすが、今回は「発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN)」に触れたい。FNのうち、実際の感染症は約半数とされるが、血流感染症の頻度が患者全体の10~25%を占め、抗菌薬投与前の血液培養は必須である。FNは致死的になりうるため、早期に

適正な抗菌薬投与が開始される必要がある。日本で保険適応を持つ抗菌薬はcefepime, tazobactam/piperacillin, meropenemである。これら3剤のスペクトル、PK/PDにおける目標time above MIC, 感染臓器、耐性菌保菌、自施設のAntibiogram, 患者の全身状態などを考慮して、薬剤を選択する必要がある。FNの場合、感染臓器の特定は難しいが、よく起こる感染部位としては口腔・咽頭、肺、CV・皮膚軟部組織、肛門周囲、消化管、尿路、鼻・副鼻腔などがある。また、耐性グラム陽性球菌が疑われる場合には、抗MRSA薬の併用が必要になるが、vancomycin以外は初期治療では根拠が少ないため推奨されていない。しかし、好中球減少下では殺菌的なdaptomycinやarbekacinが、感染臓器によっては選択肢にあがると考える。投与期間では、解熱が得られても好中球が500/ μ L以上に回復するまでは抗菌薬の投与を継続する必要がある。500/ μ L未満では、安易なde-escalationや抗菌薬の中止は避けるべきであるが、回復した場合には漠然とした長期使用にならないよう、主治医に情報提供する必要がある。また、骨髓異形成症候群や非寛解の急性白血病など、好中球回復が見込めない場合での投与期間は定まっていないが、患者の全身状態を考慮し、内服への変更や投与中止を主治医と相談する必要がある。当院ではマンパワーの問題もあり、ASTを構成できず、ICTが抗菌薬適正使用の推進に取り組んでいるが、その中で薬剤師の取り組みについて紹介する。

S2-2. 東北大学病院集中治療部における認定薬剤師の役割

東北大学病院薬剤部

鈴木 博也

1. 東北大学病院集中治療部の概要：東北大学病院（以下当院）の集中治療部（Intensive care unit ; ICU）は30床を有しており、麻酔科医が常駐し、主治医や他の診療科と連携を密に取りながら、全身状態を管理する、semi-closed ICUと呼べるような管理体制をとっている。内科系・外科系を問わず、人工呼吸器管理や集中治療を要する患者を受け入れているが、全般に手術後の症例が多く、surgical ICUとしての要素が強い。特に、心臓血管外科の手術の多くは侵襲が大きく、術後のICU滞在時間が比較的長くなるため、結果的に心臓血管外科の術後患者が多いというのが、当院ICUの特徴として挙げられる。こうした中、診療科横断的な術後管理を目的に、心臓血管外科、麻酔科、総合感染症科の3科による合同ラウンドを週3回行っており、薬剤師も同行している。また、当院は種々の臓器移植施設認定を受けており、年間20例前後の移植手術を実施していることから、移植手術後の患者に関わる機会も多い。

2. ICUにおける薬剤師の役割：ICUにおける抗菌薬適正使用に果たす薬剤師の役割として、最も重要と考えられるのは、投与量あるいは投与法の最適化である。抗菌薬の選択に関わる機会も少なくないが、投与量に関する医師へ

の提案,あるいは医師からの相談が圧倒的に多いのが当院の実情である。ICU入室症例は、全身状態不良で腎機能の変化が激しく、また、持続透析の導入や離脱などによっても抗菌薬のクリアランスは日々変化するため、投与量の評価は連日行う必要がある。血清クレアチニン等の臨床検査値のみでは、短期間の腎機能の変化を捉えることは難しく、尿量や臨床経過を見ながら、あるいは医師や看護師と情報を共有しながら、今後の腎機能の変化を予測して、投与設計を行う必要がある。抗菌薬の選択においては、検出菌の薬剤感受性や、感染臓器への移行性が重要であることは述べるまでもないが、心不全や肺水腫等を伴う症例では、抗菌薬投与に必要な溶解液量を考慮する必要があり、また、臓器移植後症例では免疫抑制薬との薬物相互作用を考える必要がある。提案した抗菌化学療法の効果判定や副作用のモニタリングを行う際には、臨床検査値やバイタルサインのモニタリングを行うだけでなく、画像所見や局所所見に関する主治医や総合感染症科医師の評価を確認し、情報を共有しておくことが重要である。

S2-3. 認定薬剤師活動のブレイクスルーをめざして！ —救命救急領域での活動—

杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室¹⁾、杏林大学医学部付属病院薬剤部²⁾

西 圭史¹⁾ 田中 宏明²⁾ 吉田 博昭²⁾
河合 弘子²⁾ 篠原 高雄²⁾ 佐野 彰彦¹⁾
河合 伸¹⁾

重症患者の玄関口といえ救命救急領域である。この場で適正なトリアージが行われ感染症であれば、可能な限り早急に有効な抗菌薬の投与が予後を左右する。また感染症が疑わしい状況においても救命というプライマリーな目的のため、やはり可能な限り早急に有効な抗菌薬の投与が予後を左右する。

救命救急領域で対象となる患者は、PK (Pharmacokinetics) である年齢や体格、基礎疾患が多様であり、そもそも診断がついていない場合が多い。このような状況下で、様々な可能性を考えて感染症を起こしうる微生物を想定し、細菌感染を疑う場合にはPD (Pharmacodynamics) である細菌の感受性やMICを考慮した抗菌薬の選択が重要であり、また選択した抗菌薬が最大限の効果を発揮しうるような用法用量の設定が肝要である。加えて、真菌やウイルスなどに対する抗微生物薬の必要性も考慮すべきであり、これまでの抗菌薬の使用歴や常在細菌叢に影響を及ぼすメディケーションの情報や季節性、流行性の疾患を考慮した処方提案も薬剤師の責務と考える。抗菌薬を選択する段階からの薬剤師の関与は全例ではないにしろ、始まった抗菌薬よりも、より効果的な抗菌薬があるならば変更を提案し、患者個々の病態を考慮した用法用量の提案が必要である。当院の救命救急センターには薬剤師が常駐しており、患者個人に対し近距離からの抗菌薬を踏まえた薬物療法についての支援、またICT薬剤師から院内全体の抗菌薬使用状況を鑑み感染制御も踏まえた俯瞰した視点からの支援を

もって救急領域での抗菌薬の適正使用すなわちAS (Antimicrobial Stewardship) を行っている。重度熱傷患者や重症外傷患者への治療経過において耐性菌検出や菌交代によるスペクトルの拡大は避けるべきであるが避けられないことも事実である。検出された耐性菌に対する抗菌薬選択、血中濃度管理と併用療法には薬剤師とICTの介入により患者への治療と水平伝播に寄与しており、このような活動について、昨今、発出された種々のガイドラインなどを基に行っているASを紹介したい。また、感染症発症時の治療介入も重要であるが、感染症を発症させないための日々の予防と拡散させないための環境整備への介入も同様に重要である。様々な診療科が混在する環境とスタッフの入れ替わりも日常である救命救急領域での感染対策について行っている活動も紹介したい。院内各所の「薬」ある領域における薬剤師の存在を前進させるよう救命救急以外の領域の発表と共に薬剤師のブレイクスルーを可能にするシンポジウムとしたい。

S2-4. 認定薬剤師の役割と病棟薬剤師への支援—泌尿器科領域を中心に—

札幌医科大学附属病院薬剤部

藤居 賢, 吉岡 薫

感染症はどのような基礎疾患を持った患者においても発生しうる疾患であり、病棟薬剤業務を行っている薬剤師が感染症治療に積極的に関わることが必要である。感染症治療における抗菌化学療法認定薬剤師の関わりの一つとして抗菌薬TDM解析が挙げられる。2012年に日本化学療法学会・日本TDM学会より「抗菌薬TDMガイドライン」が発刊、2016年には改訂版が発行され、すでに多くの施設で抗菌薬TDMの標準化が進んできているものと考えられる。しかし、抗菌化学療法認定薬剤師の役割は、抗菌薬TDM解析による投与設計だけではなく、さらに一歩踏み込んだ感染症治療への介入が求められる。さらに、2016年6月には抗菌薬の適正使用に向けた8学会提言「抗菌薬適正使用支援 (Antimicrobial Stewardship; AS) プログラム推進のために」が発表され、ASの推進が強く求められている。札幌医科大学附属病院 (以下、当院) は、医科大学附属の総合病院として26診療科、938床の施設を有し、遠隔地の多い北海道における地域医療の発展や災害時の受け入れ医療機関として大きな役割を担っている。現在、当院では抗菌薬の適正使用に向けて、ICTが抗菌薬ラウンドを行っているが、すべての診療科の感染症患者をフォローするまでに至っていない。そこで、全病棟に専任の薬剤師が配置されている今、多くの診療科の感染症患者をフォローするためには、病棟薬剤師の力が不可欠となっている。抗菌化学療法認定薬剤師は抗菌化学療法のプロフェッショナルとして、病棟薬剤師へのコンサルティングや病棟薬剤師向けの感染症勉強会を充実させることにより、病棟薬剤師への感染症治療介入支援とスキルアップを図ることが重要であると考えられる。感染症の中でも、特に尿路感染症は多くの診療科で発生し、その治療にはグラム陰

性桿菌を中心とした腸内細菌に有効な抗菌薬が選択されている。しかし、近年、キノロン耐性大腸菌、ESBL産生菌、多剤耐性緑膿菌の報告も多数あり、今までの抗菌薬治療では十分に効果を発揮できない症例も散見されるようになった。このような耐性菌発生の原因のひとつに抗菌薬の濫用が挙げられ、耐性菌の発生を意識した適正な抗菌薬使用が強く求められている。当院泌尿器科は、抗菌薬適正使用に貢献している医師が多く、病棟薬剤師も同様に抗菌薬適正使用に力を入れている。抗菌薬化学療法認定薬剤師は、院内の抗菌薬適正使用を評価し、さらには感染症治療開始から終了までの抗菌薬適正使用への介入が必要であると考えられる。本シンポジウムでは、泌尿器科領域における感染症治療を参考にし、抗菌薬化学療法認定薬剤師の役割と病棟薬剤師への感染症治療支援について考えたい。

S2-5. 中小病院における認定薬剤師活動

新潟薬科大学薬学部臨床薬学研究室

継田 雅美

日本の病院の約7割は、病床数199床以下の中小病院である。私は、2007年より2016年3月まで新津医療センター病院という中小病院に勤務しており、2008年発足の「抗菌薬化学療法認定薬剤師」は、ここで取得した。病院は174床で、新潟市の田園地帯である秋葉区に位置しており、同じ医療圏内にあるいくつかの病院や施設との緊密な連携のもと、高齢化しつつある地域住民を見守る拠点としての役割を担っている。ここには感染症専門医はもちろんICDもICNもないし、細菌検査室もないが、このような環境の中で行った活動を紹介する。

1. 抗菌薬の使用統計の作成：抗菌薬の使用量と割合の調査を行い、その情報を医局会で説明するだけでも、25%だったカルバペネムの使用割合が10%に減少した。2.TDMの導入：院内での血中濃度測定は出来ず、VCMはどんな患者でもたいてい「0.5g×2/日」であった。急速抗MRSA薬のTDMを感染対策委員会に持ちかけ実施できるように院内環境を整えた。3. 細菌検査結果の把握：外注であったため、血培陽性例については途中経過であっても薬局のFAXに送ってもらうようにした。4. アンチバイオグラムの作成：外注先より半年分のデータを取り寄せ作成した。5. 抗菌薬適正使用ラウンドの開始：カルバペネム系薬使用症例などを対象にラウンドすることとした。6. アウトブレイクへの対応：MDRPのアウトブレイクに対し院内伝播であることを確認し、他部署と連携して収束させた。以上のような取り組みをしていくなかで感染症診療にも参画できるような環境が整い、難治性の感染症例について医師の方から意見を求められたり、診療当初から抗菌薬の選択と投与設計を相談されることも多くなった。また、医療資源の乏しい療養病棟においても適切な感染症診療が行えるように、感染症発症疑い時における検査オーダーフローの作成や使用抗菌薬の選定などを行った。

さて、平成25年より「地域包括ケアシステム」の構築が進められている。来るべき高齢化社会に向けて地域を中

心とし、医療に関しては、高度な医療必要時に急性期・高度急性期病院を受診し、回復すれば地域に戻す、といったシステムである。一方、本学会をはじめとした8学会による、「抗菌薬適正使用支援（Antimicrobial Stewardship：AS）プログラム推進のために」という提言が今年発表された。これは、専ら耐性菌対策のための抗菌薬の適正使用を推進するものであるが、いまや耐性菌は地域ぐるみで対応していかなくてはならない。薬剤師の抗菌薬適正使用への積極的関与が期待されるなか、現在抗菌薬化学療法認定薬剤師は病院での活動が主であるが、今後は地域レベルでの抗菌薬適正使用推進、保険薬局の薬剤師への援助など、「連携」と「教育」という面からもアプローチしていくべきと考える。

シンポジウム3 非結核性抗酸菌症診療のブレイクスルーをめざして！

司会の言葉

長野県立須坂病院呼吸器・感染症内科¹⁾、慶應義塾大学医学部感染制御センター²⁾

山崎 善隆¹⁾ 長谷川直樹²⁾

非結核性抗酸菌症（nontuberculous mycobacteria：以下NTM）による呼吸器感染症は近年増加しており、重要な感染症の一つになってきている。NTMは主に水、土壌中など広く環境中に分布し、現在までに170を超える菌種が知られている。その中で人に感染を起す菌は限られており、そのうち、*Mycobacterium avium complex*（以下MAC）がほぼ80%を占める。経気道的に吸入されたMACは、気道組織内に侵入して肉芽腫を形成して、局所のサイトカイン（TNF- α 、IL-6、INF- γ 、など）産生を誘導し全身性炎症性疾患を惹起して、呼吸器症状の増悪や体重減少を生じる。現在、進行性の肺MAC症に対して多剤併用療法が推奨されているが、宿主の全身・免疫状態によりその臨床効果は一定ではない。本シンポジウムは難治性の本症をブレイクスルーするため、肺NTM症の疫学、病態、診療における現状や課題をさまざまな視点からわかりやすく解説していただく企画とした。まず、森本耕三先生に肺NTM症の疫学調査について紹介していただく。肺NTM症罹患率は年々増加し、2014年に行われた呼吸器学会認定および関連病院のアンケート調査では人口10万人あたり14.7人と10倍程に増加していた。本症の罹患率を正確に把握するため、多角的アプローチについて論じていただく。西村知泰先生は分子生物学的な手法を用いて肺MAC症の病態解析を精力的に研究している。MAC感染により活性化されるヒトの免疫細胞の相互作用はまだ不明な点が多いが、新たにmicroRNAを用いたアプローチについて解説していただく。肺MAC症の治療については、多剤併用療法が推奨されているが、治癒を目指すのではなく、病状のコントロールを目指すこととされる。山崎泰宏先生には肺MAC症に対する薬物療法の適応について問題を提起していただく。坂上拓郎先生は全身性播種性NTM感染症の患者の一部に存在する抗INF- γ 抗体についての臨床像を

研究している。NTMとサイトカインの相互作用について新たな展開を論じていただく。関節リウマチと肺NTM症の合併した場合は治療法の選択に難渋する。関節リウマチに高い治療効果を有する抗TNF- α 薬は肺NTM症の肉芽腫崩壊に作用し、肺NTM症の増悪させる可能性があるからである。仁科直先生にはリウマチ医の立場から適切な治療戦略について解説し、感染症医との連携について論じていただく。

まだまだ未解決の問題が山積しているNTM症であるが、その実態や病態の解明は着実に進められており、本シンポジウムを通してNTM感染症に対するこの難治性慢性呼吸器感染症の新規治療法の開発につながることを期待している。

S3-1. 肺NTM症—日本と世界における疫学の動向—

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター

森本 耕三

国療研究班および協議会による調査：本邦における本格的な非結核性抗酸菌（NTM）症の疫学研究は、1970年初頭からの東村らによる国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班（国療研究班）のそれが嚆矢であり、そして非結核性抗酸菌症研究協議会（協議会）の全国アンケート調査へと続いた。国療研究班は菌種別頻度と地理的分布を明らかにすることを目的として行われ、様々な知見を報告した。全抗酸菌中における非定型抗酸菌の頻度を基本データとし、のちに非定型抗酸菌症対肺結核の比率と新登録活動性肺結核人口10万対の数値から罹患率の推定値を求める方法を導入した。その結果1~2/10万人とし、さらに地域差として東京、大阪、高知などの太平洋南面が高く、北海道、東北部が少なかった。罹患率が2を超えたのは1984年で以後漸増傾向を示した。次いで協議会は2001年には全国200床以上の病院機関を対象としてアンケートを行い、本症は全抗酸菌症中約29.2%の比率であり、罹患率は5.9とした。2007年にも同様の調査が行われ、主要3菌種の罹患率が5.7であったとした。

2014年：全国調査結果：AMED支援により7年ぶりの調査が「肺非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」班（阿戸班・御手洗分担）により行われた。対象は、日本呼吸器学会認定および関連884施設で、2014年1月から3月までに新規診断されたNTM症と結核症の新規診断数をアンケート調査した。この結果、新規診断肺NTM症例数は2,652例、同期間の新登録結核患者数は2,327例と、その比は1を超えていた。同時期の新登録結核罹患率との積から求められた罹患率は14.7/10万と、菌陽性結核のそれをはじめて超えたことが示された。菌種別には、MAC症が88.8%、*Mycobacterium kansasii*症4.26%、*Mycobacterium abscessus*症3.32%であった。本報告は、国内の主要学会および国際学会で大きな注目を集め、Emerging Infectious Diseaseにアクセプトされている。この報告により日本の罹患率は世界各国からの報告に比して明ら

かに高いこと、また長年にわたる疫学調査経過の価値を世界に認識されることになった。阿戸班では世界的に肺NTM症の疫学分析の主流となっている抗酸菌データ分析を主要検査センター（SRL、BML、LSI）よりデータ提供を受けて行っている。さらにナショナルデータベース（レセプトデータ）を解析中である。また、死亡統計解析は本症の実態を示す重要なデータとして報告されている。NTM症の正確な疫学情報を得ることは困難であるが、多角的アプローチによりその実態を明らかにしてきている。シンポジウムでは、上記を含め日本と世界の疫学状況の概要を紹介する予定である。

S3-2. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症の病態における microRNA の役割

慶應義塾大学保健管理センター

西村 知泰

肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症は、病態に依然不明な点が多く、疾患活動性を反映するバイオマーカーも存在しない慢性難治性呼吸器感染症である。近年、microRNA (miRNA) の様々な疾患の病態への関与、疾患バイオマーカーとしての利用が報告されている。そこで、肺MAC症の病態におけるmiRNAの関与、肺MAC症の疾患活動性を反映するバイオマーカーとしてのmiRNAの可能性につき検討した。

診断が確定した無治療肺MAC症患者（患者群）16名と、健常者（健常者群）16名から血液の提供を受け、血清中のmiRNAを抽出した。予めmiRNAアレイ解析で抽出した5つの肺MAC症に関連するmiRNAの候補について、リアルタイムPCR法を用いて定量解析を行った。健常者群に比べて患者群で、血清miR-346濃度が高値であった。また、ヒトマクロファージにMACを感染させたところ、未感染細胞に比べて、培養上清中のmiR-346濃度が高値であった。更に、肺MAC症患者2例の血清miR-346濃度と現在の疾患活動性の指標である喀痰培養検査結果の経時的変化を検討したところ、関連性を認めた。以上より、MAC感染マクロファージから細胞外にmiR-346が分泌され、その一部が末梢血中を循環している可能性、疾患活動性の変化に伴い、血清miR-346濃度が変化する可能性が示唆された。

炎症性腸疾患患者において、細菌感染による腸内マクロファージの活性化に伴い、miR-346発現が誘導され、さらに腸管上皮細胞のビタミンD受容体発現が抑制され、腸管上皮細胞がアポトーシスに誘導されることで腸炎が増悪するという報告がある。肺MAC症でも同様に、miR-346、マクロファージ、気道上皮細胞を介した病態が推測され、肺MAC症の病態におけるmiR-346の役割を更に検討していく予定である。

S3-3. 非結核性抗酸菌症の現状と将来展望

独立行政法人国立病院機構旭川医療センター呼吸器内科

山崎 泰宏

本邦において、1950年代に非結核性抗酸菌症（NTM：nontuberculous mycobacteria）が報告されて以来年々その患者数は増加している。肺NTM症の罹患率についての検討は、以前は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の全国サーベイランスにより1971年からのデータも含め1997年まで毎年継続して行われてきた。その後は非結核性抗酸菌症研究協議会が2001年と2007年に、2014年には厚生労働省厚生労働科学研究委託事業の「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」で断続的に行われている。これらによると、1971年、1980年、1991年、2007年、2014年の推定罹患率（人口10万対）がそれぞれ0.89、1.51、2.45、5.70、14.7であったことから、直近の2014年の罹患率でもこの7年間で約2.6倍に増えていることが窺われる。中でも肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が88.8%と大多数を占め、*Mycobacterium kansasii* 症は4.3%、*Mycobacterium abscessus* 症は3.3%、以下その他の菌種であることから、この罹患率の上昇は肺MAC症の増加が主たる要因と考えられる。診断については、2008年日本結核病学会と日本呼吸器学会が合同で提言した「肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針-2008年」が、また治療についても2012年の「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂」が一般的と考えられる。しかし臨床の現場では、治療開始や治療終了時期、手術適応、基礎疾患や合併症対策、長期治療に伴う副作用、難治症例や再発例などの様々な問題に多々遭遇する。感染や発病などの病因についての検討では、環境因子も含めた菌側の要因、免疫状態や年齢・性差などの宿主側の要因などが指摘されているが、これらについても明快な答えは得られておらず、菌遺伝子の型による病毒性の違い、宿主側の疾患感受性や難治化を規定する遺伝子などについて、今後のさらなる研究に期待される。また、海外では比較的多く日本ではいまだ稀な菌種による肺NTM感染症も報告されており、今後はこれらの菌種についての検討も必要となる。治療においては、最も罹患率の高い肺MAC症に対しては、CAMとEB、RFPの3剤を軸にした従来の治療に2008年からRBTが使用可能となり、ニューキノロン抗菌薬や従来からのアミノグリコシドの併用も行われているが、今のところ決定打となるような治療法は確立されていない。最近になって、SolithromycinやLiposomal Amikacinなどの新薬、BedaquilineやDelamanidなどMDR-TB治療薬なども期待されているが、今後もより強力な殺菌薬が開発されること、それらの薬剤が治験などで迅速に認可される体制の確立なども急務と考える。当シンポジウムでは、当院の症例なども呈示して現状と課題について概説したい。

S3-4. 抗インターフェロン γ 自己抗体と播種性非結核性抗酸菌症

新潟大学医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科

坂上 拓郎

非結核性抗酸菌（NTM）症は肺だけでなく、全身に病

巣をきたしうることが知られているが、その感染経路や重症化のメカニズムは不明であり、個人における疾患感受性に関する検討も未だ緒についたばかりである。感染症の成立、または治療ストラテジーを考察する際に、病原微生物要因と宿主要因を双方向から検討することが必須である。NTM症に限って論じた場合には、現在知られている150種以上の抗酸菌のなかで30種程度がヒトに対しての感染性を持つことが言われており、これは異なる形質による病原微生物要因であろう。肺NTM症での宿主要因は中年期以降の痩せ型の女性に多いことが言われるが、その病理学的機序は不明である。一方で播種性NTM症では従来より宿主要因には明らかなものがあり、HIV感染症による後天性免疫不全、IFN- γ -IL-12経路に関わる分子の遺伝的欠損を背景とした先天性免疫不全が知られる。近年、こうした既知の明らかな免疫不全症を有さないにも関わらず播種性NTM症を発症した患者の一部から抗インターフェロン γ 自己抗体（INF- γ Ab）が検出され、感受性に関わる新たな宿主要因または後天性免疫不全の部分症として注目を集めている。2004年にIFN- γ Ab陽性の播種性NTM例がドイツよりBlood誌に報告されたことをかわきりに、各国から症例報告は散見されるが、IFN- γ Ab陽性例の大多数はフィリピン・タイ・台湾・日本といったアジア諸国を起源とする人種であった。2012年には、米国NIHのHollandらのグループはタイと台湾での大規模な調査を行いCD4陽性細胞数が正常な播種性NTM症患者の52例のうち81%から抗IFN- γ 自己抗体が検出されたことを見出し、新たな後天性免疫不全の疾患概念としてNEJM誌に報告した。検出菌種は、*Mycobacterium abscessus* や *Mycobacterium fortuitum* といったRapidly growing NTMが多く認められる傾向があるとされた。本邦からは2007年、2009年に症例報告がなされたが、以後は報告例がない期間が続いていた。我々は2009年の報告症例を経験したことから、系統的な診断が必要と考えヒト検体からの検出法を構築してきた（J Infect Chemother. 2014）。2012年1月より各施設からの83例の血中抗IFN- γ Ab測定を行い、27例の陽性例を同定し解析を進めている。既知の免疫不全を背景とした播種性NTM症とは起因菌や好発罹患部位などで異なる表現型を持つことが明らかになってきており、宿主要因からの新たな疾患表現型という事ができる。本発表では本邦での抗IFN- γ Ab保持者の診断法、またその臨床的特徴を紹介する。

S3-5. RA 合併例

慶應義塾大学医学部リウマチ内科

仁科 直

関節リウマチ（RA）は主に関節を侵す自己免疫性疾患であり、治療の基本は免疫を抑制することである。このため治療の際には易感染性が問題となるが、中でも非結核性抗酸菌症（NTM）合併例はNTMを確実にコントロールできる薬剤がないと言われ、RAの治療選択に難渋する。また、症例数がそれほど多くないことからエビデンスを構

築しにくく、個々の症例で宿主要因を考慮しながら手探りの状態で治療を行っている。NTM 合併 RA を治療するにあたり、解決しておきたい問題は大きく分けると3つある。

ひとつ目は NTM と RA の気道病変を区別できるか、という問題である。画像上、NTM の結節気管支拡張型と RA の細気管支炎は区別が困難である。最終的には喀痰で NTM が複数回検出されれば診断できるが、喀痰が陽性にならない場合、気管支鏡検査まで行うのか、あるいは定期的な経過観察にとどめてよいのか、コンセンサスは得られていない。また、抗 GPL-core 抗体の位置づけも定まっていない。ふたつ目は RA で NTM が増えるのか、あるいは RA の治療により NTM が増えるのか、という問題である。海外からの報告は RA 患者で NTM が多く、中でも TNF 阻害薬の使用者に多い、といわれている。日本からは RA に伴う NTM を集積した報告があるが、RA 全体の中で NTM はどのような有病率、罹患率を持つのかはわかっていない。みつ目は NTM 合併 RA の患者個人において、RA の治療により NTM が増悪するのか、または特定の薬剤のみ増悪させるのかという問題である。NTM と同じ抗酸菌である結核については、TNF 阻害薬の中でも抗体製剤であるインフリキシマブとアダリムマブのリスクが高く、受容体制剤であるエタネルセプトのリスクが低いことが知られている。これは抗 TNF 抗体が結核の肉芽腫を破壊するためと考えられている。同様のことが NTM でも起こるのか、あるいはステロイドやメトトレキサートの使用の方が NTM を増悪させるのか、ということはわかっていない。今回、これらの疑問に対する知見を得るために、2012 年時点で当科通院中の RA 患者 1,649 人について、後方視的に NTM に関するデータを集めた。2012 年時点での NTM 合併例は 27 例で、この 27 例について、NTM 診断前に生物学的製剤（種類問わず）を使用していたのは 7 名（26%）だった。当時 NTM のない 1,622 名に関しては既に 755 名（46%）が生物学的製剤を使用しており、統計学的に有意に生物学的製剤使用例で NTM 合併が少なかった（ $p=0.049$ ）。2016 年までの間に 34 例の死亡があったが NTM による死亡例はなかった。適切に症例を選べば生物学的製剤としてのリスクは高くないと考えられた。比較的稀な合併症であり、文献的考察を加つつ、当院でのデータを示して今後の治療の参考にしたい。

シンポジウム 4 感染症診断・治療・予防のブレイクスルーをめざして！—オミクス解析を中心に—

司会の言葉

東京女子医科大学感染症科¹⁾、亀田総合病院臨床検査部²⁾

菊池 賢¹⁾ 大塚 喜人²⁾

次世代 DNA シーケンス (NGS) の導入は感染症診断・治療にも大きな変革をもたらした。Phenotype からターゲットを絞り、標的遺伝子を予測するような従来の解析手法は、膨大な遺伝子データの網羅的解析から疾患の特性、治療標的をあぶり出す手法へと、パラダイムシフトをきた

した。このような網羅的解析手法を「オミクス」と呼び、ポストゲノム時代に応じてその手法は、転写の網羅的解析であるトランスクリプトミクス、翻訳後修飾の網羅的解析であるエピジェネティクス、プロテオミクス、生物と共生する細菌叢の網羅的解析であるメタゲノミクス、抗体のターゲットの網羅的解析であるイムノプロテオミクスなど、あらゆる分野に及んでいる。質量分析器の進歩により、メタボロミクスに代表される糖、脂質、低分子化合物、揮発性物質などの網羅的解析も可能になった。その一方で、これらのデータを統合して、階層的かつ鳥瞰的に解析し、臨床現場での診断・治療に生かすパイプラインはまだまだ十分とは言えない。本シンポジウムではこうした新しい技術をどのように臨床に還元するか、それぞれの分野の研究者に論じてもらい、我々が直面する感染症の課題への新しいブレイクスルーについて、討論したいと考えている。

S4-1. 網羅的ゲノム比較による微生物分類の新しい展開

愛知学院大学薬学部微生物学講座¹⁾、国立国際医療研究センター研究所感染症制御研究部病原微生物学研究室²⁾

河村 好章¹⁾ 富田 純子¹⁾

森田 雄二¹⁾ 秋山 徹²⁾

細菌の分類は、その時代に実施できる研究手法を取り入れ、これまでに何度か大きな変遷があった。古くは、形態や生化学性状にもとづく分類が行われ、その後、化学分類指標（脂肪酸、細胞壁組成、DNA の G+Cmol% など）による分類が長く行われてきた。1987 年には国際細菌命名委員会は「菌種は DNA 類似度 70% 以上の菌株の集まり」とであると定義し、これを計るため、幾つかの wet な DNA-DNA hybridization 法が開発されてきた。この wet な hybridization 法は、操作が煩雑である、誤差が生じやすい、再現性に乏しい、などの問題を含んでいるが、現在に至るまで、菌種の分類や確定同定において gold standard として多用されている。

一方で 1990 年頃には、サンガー法による塩基配列決定法の技術が進み、多くのラボで数 kbp 程度のシーケンスは容易に決定できるようになった。加えて Woese らの報告により 16S rRNA 塩基配列の比較が細菌分類に適していることが示された。これらのことから、1994 年には DNA 類似度 70% に相当する 16S rRNA 塩基配列相同性が提案され、分類に適応されるようになった。遺伝子解析技術の進歩は目覚しく、現在使われている「次世代シーケンサー」によれば、細菌のゲノム塩基配列 (0.5~15Mbp 程) であっても 1 日とかからず決定することができるようになった。決定されたゲノム全体の塩基配列データをコンピューター上で直接比較計算することが可能になったことから、in silico な hybridization 法として細菌分類に使われるようになった。具体的には、比較する菌株同士のゲノム塩基配列の相同性を ANI (Average nucleotide identity) 値として算出する方法である。in silico hybridization 法の

最も優れた点は、微量の抽出 DNA で実験できること、データのばらつきが少ないこと、公開ゲノムデータを利用可能なこと、である。後 2 者は、DNA 抽出が難しい細菌や難培養性細菌の分類に特に有益である。重種の閾値が明らかになっていないなど問題は残っているものの、今や wet な hybridization 法の実施は少なくなり、これに代わって in silico hybridization 法が、細菌分類の gold standard となりつつある。当日は具体例を示しながら、これらのことについて概説したい。

S4-2. 次世代シーケンスによる劇症型レンサ球菌の解析

国立研究開発法人・国立国際医療研究センター
(研究所)

秋山 徹

次世代シーケンスの登場により病原微生物の全ゲノム解析は極めて身近なものとなった。我々は次世代シーケンスを活用し、さまざまな手法でレンサ球菌の解析を行っている。本講演では我々の行っている解析について、いくつかの事例を紹介させていただく。1) Lancefield 抗原が G 群または C 群の *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) は近年、劇症型症例の報告が増加しているが、これまで全ゲノム配列が明らかになっていなかった。我々はこれらの菌種の全ゲノム配列を世界に先駆けて明らかにし、SDSE が他のレンサ球菌と比較して、A 群レンサ球菌 (GAS) と最も近縁であるが、いくつかの GAS の重要病原因子を欠落していることを明らかにしている。

2) A 群レンサ球菌はヒトやマウスにおいて *in vivo* で *covRS* などの制御系因子の遺伝子を破壊することで高病原性化することが知られているが、それ以外の遺伝子がどのように変化しているかについてはほとんど知見が無い。そこで、マウス皮下投与モデルで変異を誘発させた菌株を、NGS により多数解析し、変異の入った位置の特定を試みている。

3) 種々の制御因子を破壊した A 群レンサ球菌株を作出し、それらをマウスの *in vivo* 投与後、回収して RNA を調製し、RNA-seq により *in vivo* でのトランスクリプトームの変化を解析している。レンサ球菌ではいわゆるパスウェイ解析のための情報がほとんど無いため、バイオインフォマティクス解析により、遺伝子発現データを元に、各遺伝子をクラスタリングし、ネットワーク解析を実施している。

4) GAS では、病原性因子の制御に関わる転写因子が複数同定されている。しかし、各転写因子が直接的に制御する遺伝子群 (regulon) の網羅的解析はほとんど行われておらず、転写制御因子間の制御ネットワークや各転写因子の STSS 発症過程における役割についての理解はほとんど進んでいない。そこで我々は既知の病原性因子の発現を制御する転写因子 *CovR* の ChIP-seq 解析と *covR* 遺伝子破壊株における RNA-seq 解析を行い、*CovR* により直接的に制御を受ける遺伝子群をゲノムワイドに探索している。

5) 当センターはエボラ、デング、MERS、ジカ熱などの輸入感染症に対応する指定医療機関であり、それらの疑い症例の治療が実施されている。今回、アラブ首長国連邦とモロッコに観光のために渡航し、ラクダに乗った後、帰国後、MERS-CoV 感染が疑われる症状を発症し、当センターで治療された症例が、実は GAS による感染であることが判明した症例を経験した。GAS が MERS 様症状を発生させる極めて興味深い症例であったため、同菌の全ゲノム配列を解析した事例を紹介する。

S4-3. 次世代シーケンスによるメタゲノム解析による感染症診断の応用と限界

東京女子医科大学感染症科

井口 成一, 吉田 敦, 菊池 賢

感染症の診断は古典的な培養検査がゴールドスタンダードである。しかし感染症が存在していても起因微生物が同定できないことは、しばしば経験される。それを克服するため、抗原、抗体検査や微生物特異的なプライマーを使用した PCR、16SrRNA などの配列情報を用いた診断手法が開発・利用されてきた。そのような中で Gb レベルの塩基数を解読できる次世代 DNA シーケンサー (NGS) が近年急速に普及し、感染症領域においてもメタゲノム解析等に使用されてきている。中村らによる原因不明であった腸炎患者における糞便検体からの *Campylobacter* 属配列の検出¹⁾、黒田らによる野兎病患者のリンパ節検体からの *Francisella tularensis* 配列の検出²⁾、原因不明の髄膜炎患者の髄液検体からの *Leptospira* 属配列の検出などがある³⁾。我々は感染性心内膜炎を中心とした感染症に対して、NGS による起因菌検索の試みを行った。感染性心内膜炎は比較的起因菌が判明しやすい疾患であるが、それでも抗菌薬療法の先行や難培養菌の存在などの理由により 2~30% の症例で血液培養が陰性であることが報告されている⁴⁾。感染性心内膜炎や感染性大動脈瘤の手術検体を中心とした無菌部位から採取した検体から DNA を抽出し、Illumina 社の MiSeq を用いて DNA 配列を網羅的に解読し解析した。具体的には Burrows-Wheeler Alignment tool による mapping によりヒト DNA リファレンス配列に mapping された配列をデータ配列から除外し、残った塩基配列を blast 解析、クラスタリングすることで、感染症の起因菌を同定する感染症診断フローをローカル環境で構築した。このメタゲノム解析の特徴の一つは想定していない菌でも特定可能なことであり、細菌・真菌・ウイルス・原虫など生物種を問わず検出できることは、大きな利点である。また得られたデータ量が多ければ適宜 assemble、SNPs 系統解析・系統樹作成、耐性遺伝子の有無、MLST 解析、病原性因子の有無といった解析を追加できる。特に難培養微生物の場合、これは大きなメリットとなる。デメリットとしては、PCR で結果が陰性であった場合は本解析でも検出は難しいという点である。また contamination がほぼ 100% 起こる。解析した全例においてクラスタリングで何らかの細菌の遺伝子が少なくとも 10 リード前後検出される。表在菌

や環境菌であること、ヒトゲノム量との比率により contamination と判断しているが、この判断が正しいとは限らない。他にはバイオインフォマティクスの知識 (UNIX コマンド含む) が最低限必要となる。クラスタリングそのものがデータベースに依存する、コスト・時間がかかることが挙げられる。本シンポジウムでは実際の解析例を通して、本解析の可能性と限界について言及したい。

1) Nakamura S, Maeda N, Ionut MM, *et al.* : Metagenomic Diagnosis of Bacterial Infections. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 (11) : 1784-1786.

2) Kuroda M, Sekizuka T, Shinya F, *et al.* : Detection of a Possible Bioterrorism Agent, *Francisella sp.*, in a Clinical Specimen by Use of Next-Generation Direct DNA Sequencing. *J Clin Microbiol* 2012 50 : 5 1810-1812.

3) Michael R. Wilson, Samia N. Naccache, Erik Samayoa, *et al.* : Actionable Diagnosis of Neuroleptospirosis by Next-Generation Sequencing. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2408-17.

4) Prendergast BD : The changing face of infective endocarditis. *Heart* 2006 ; 92 : 879-885.

S4-4. 感染症診断・治療・予防における多次元探索研究のすすめ

順天堂大学大学院神経難病治療開発講座

福原 武志

多彩な技術から得られた断片的な事象を統計的に有意な局面に絞ってまとめてゆく作業は、過去・現在にすでにわれわれは進めてきたが、これをさらに多角的に解析を進めてまとめていくことはなかなか挑戦的な課題である。おそらく一連の網羅的な解析で最も大切なことは、臨床的な意義や既知と未知を見極めて、統計的に有意な解析が可能とみられる群を設定してサンプリングするセンスである。設定された機器の感度や精度を鑑みながらも、測定データの質や統計的有意差が確保されなくては結論を導けない。もはや実験者としての課題解決能力だけでなく課題設定能力が求められている。また、臨床、研究ならびに情報処理に携わる各方面のエキスパートとの連携が大事となる。綿密な連携がブレイクスルーの要かもしれない。近年、トランスオミクス解析と呼ばれるアプローチが注目を浴びている。永らくわれわれ研究者は、セントラルドグマと呼ばれる DNA, RNA, たんぱく質へと続く遺伝情報の機能分子への転写・翻訳のコンセプトに立脚して一つ一つ解析してきた。幸運なことに、測定機器の急速な発展に伴って一度に数多くの情報を得られる時代が到来しゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの包括的あるいは網羅的解析をすることが可能となった。網羅しきれていない部分もありながら、これらを統合したトランスオミクス解析は、単層の相関関係を多層の因果関係としうる点で少し魅力的であるかもしれない。ブレイクスルーとなるだろうか。ところで、近代科学および医学のブレイクスルーは、歴史的にみると技術開発や装置の発明によって

もたらされてきた。例えば、培養技術や培地の開発、変異導入や遺伝子組み換え技術、塩基配列決定や質量分析法、マイクロアレイ技術、セルソーター、iPS 技術、ゲノム編集技術から、MRI、PET、CT や重粒子線照射装置に至るまで、診断・治療に適用可能な要素が開発されてきた。これら多面的な視点から、疾患特異的なバイオマーカーを規定しうる時代である。個別化医療や精密医療へのパラダイムシフトを導く基盤技術はいったい何だろうか?本講演では多次元探索研究の起点として、バイオマーカーや抗体の探索技術を紹介する。抗体作成技術は、古くて新しい。そして抗体を凌駕する認識多様性や結合特異性を有する分子は、多くは知られていない。また抗体を足場とした開発拡張性も極めて高い。これら利点を最大限に利用することを最終的な目的として、われわれは改変型毒素プローブを活用してハイブリドーマ作出と選抜を行い、薬物送達能など機能性抗体を数多く樹立して導出してきた。この機会を通して臨床医や研究者の方々が、連携して新規抗体を取得するアドバンテージを感じ、また近年の抗体医薬品の重要性に乗じて、特に感染症における次世代型診断・治療あるいは次世代型予防の研究計画を想起しうる話題を提供できれば幸いである。

シンポジウム 5 難治性真菌症診療のブレイクスルーをめざして!

司会の言葉

国立感染症研究所真菌部¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野²⁾

宮崎 義継¹⁾ 渡邊 哲²⁾

侵襲性真菌症は今なお診断と治療に苦慮することの多い感染症である。原因真菌によっては信頼性の高い簡易診断方法が確立されていない、あるいは、基礎疾患が重篤で侵襲的検査実施が困難などの理由から診断の遅れが生じうる。病原体が確定しないまま長期間におよぶ治療を余儀なくされる場合もある。治療については、新世代アゾール系抗真菌薬やキャンディン系抗真菌薬、アムホテリシン B リボソーム製剤の導入により、新しい標準的な治療が提案されるに至っている。造血幹細胞移植における予防、侵襲性アスペルギルス症の治療、カンジダ症の治療などの分野では一定の成果がえられていると思われる。しかし、疾病や基礎疾患によっては未だ超えるべき壁が立ちはだかつており、さまざまな診断と治療の試みがなされている中、今回は四つの課題を取り上げた。1. 糸状菌感染症。かつては致死的な感染症であった血液悪性疾患に合併した侵襲性アスペルギルス症はポリコナゾールやアムホテリシン B リボソーム製剤による治療法が標準化され、治療が可能な疾患となっている。しかし、ムコール等の疾患では相変わらず診断も治療も容易ではない。2. 救急領域の真菌症。外科救急領域でもカンジダ症の取り扱いについてのバンドルによる予後改善が報告されているが、救急領域における真菌血症の致命率は細菌感染症と比較しても高い現状にある。3. カンジダ心内膜炎。カンジダ症は国内で最多の侵

襲性真菌症と考えられるが、なかでもカンジダ心内膜炎は特に難治であり取り扱いに苦慮する病態の一つである。4. 新規の抗真菌薬。数は多くないが海外で使用され国内未承認の抗真菌薬が存在する。これらの導入によりどの様なブレイクスルーが期待できるかについて討論が必要である。

本シンポジウムでは以上の、難治性の糸状菌感染症、救急領域の真菌症、カンジダ心内膜炎、新しい抗真菌薬の各分野でどのようなブレイクスルーがなされたか、あるいは期待されるかについて情報共有と議論を予定している。

S5-1. 糸状菌感染症

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科

木村 宗芳

侵襲性アスペルギルス症やムーコル症といった糸状真菌の侵襲性真菌感染症は生命予後が悪いことが知られているが、早期診断および早期の適切な治療が予後を改善する可能性がある。この10年間で確立された知見としては、画像診断の進歩や真菌の抗原検査の有用性などがあげられる。具体的には胸部CT所見として、haloサイン（侵襲性アスペルギルス症で多いとされる）や、逆haloサイン（ムーコル症で多いとされる）の有用性、検査の分野ではアスペルギルスGM抗原検査などが注目された。そして、同種造血幹細胞移植患者や急性白血病患者などの高リスク群を対象としたCT所見と血清アスペルギルスGM抗原検査に基づいた先制治療（pre-emptive therapy）は、侵襲性アスペルギルス症の予後改善をもたらしている。同種造血幹細胞移植を積極的に実施している当院においても、血液内科医を中心に、呼吸器内科医、呼吸器外科医、病理医、細菌検査技師、薬剤師、感染症医などの多職種と外部の研究施設が協力して集学的なアプローチを行うことで侵襲性真菌感染症に挑んできた。現場の医師の手ごたえとしても、技術革新やチームワークにより、以前であれば救命しえなかった侵襲性真菌感染症患者の救命が可能になってきていると実感している。しかし依然として死亡率も高く、克服しなければならぬ問題点も山積している。具体的にはアスペルギルスGM抗原検査の限界（感度・特異度の問題）、画像診断の限界、アゾール耐性アスペルギルスの存在、ムーコル症に特異的な早期診断マーカーが確立されていない事などがあげられる。その他、頻度は少ないがフサリウム症やスケドスポリウム症などの糸状真菌症の存在も無視できない。これらの問題を克服するために北米やヨーロッパでは血清中のアスペルギルスやムーコルのDNAを検出するためのPCR法の有用性が検討され、非常に興味深い結果が報告されている。その他、ボサコナゾールやイサブコナゾールといった侵襲性アスペルギルス症だけではなくムーコル症にも有効性が期待される抗真菌薬の知見が集積されはじめている。我が国でもこれらを用いた診療を行う時代がすぐそこまで来ているかもしれない。しかし、当院で過去に集積された疫学データを見ると糸状真菌による侵襲性真菌感染症の疫学が北米やヨーロッパと異

なっている可能性が示唆される。こういった事情を考慮すると国や地域別に個別化した診断や治療戦略の確立が望まれる。

この領域のbreakthroughには、1. 疫学の整理、2. 疫学に基づいた検査系の確立、3. 新規抗真菌薬の開発、が三位一体となった進歩が不可欠である。今回は、最近改定された米国感染症学会のアスペルギルス症のガイドラインにも触れつつ、新たな研究知見をどのような形で臨床応用、そして次の10年間のbreakthroughにつなげていくかについて当院での症例をもとにした経験や私見を交えて論じていきたい。

S5-2. 救急集中治療領域における真菌血症

千葉大学大学院救急集中治療医学

立石 順久, 織田 成人, 渡邊 栄三
安部 隆三, 中田 孝明, 幸部 吉郎
服部 憲幸

救急集中治療領域の患者は真菌血症のリスクファクターを複数有することが多く、一度発症した場合の予後はきわめて不良とされる。また真菌血症は特異的な症状に乏しく、早期診断に困難を伴う。今回当院での真菌血症の現状をICU入室症例を中心に検討した。

当院で2011年から2015年の5年間に血液培養から真菌が検出されたのは87例のうち一般病棟が61例、ICUは26例でICU内で採取された血液培養陽性検体の3.3%を占めていた。菌種別に見ると一般病棟では*Candida albicans* 24例(39.3%), *Candida glabrata* 12例(19.7%), *Candida parapsilosis* 11例(18.0%), *Candida glabrata* 14例(16.1%), *Candida tropicalis* 6例(9.8%), *Cryptococcus neoformans* 3例(4.9%)等で、診療科別では食道胃腸外科15例(25.0%), 消化器内科9例(14.8%), 肝胆膵外科8例(9.8%)と消化器系診療科が約半数を占めた。ICU患者では*C. albicans*が9例(34.6%), *C. parapsilosis*が8例(30.8%), *C. tropicalis* 6例(23.1%), *C. glabrata* 2例(7.7%)で一般病棟と比べ、*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*の割合が多く、*C. glabrata*は少なかった。また、病棟、ICUで各1例ずつ*Trichosporon asahii*が検出された。

ICU患者のうち17例(65.4%)は血液培養採取時点で抗真菌薬は投与されておらず、そのうち8例(30.8%)は採取から2日以上経過して培養結果判明後に投与されていた。今回の検討からは投与時期による転帰への影響は明らかではなかったが、真菌血症の高い致死率を考えると可能な限り早期の投与が望まれる。カンジダ血症のハイリスク患者には経験的治療の開始が考慮されるが、38℃以上の発熱は15例(57.7%)、血液培養以外の2カ所異常の部位での真菌検出は4例(15.9%)にとどまった。集中治療を受けている多くの患者は中心静脈カテーテルの留置、広域抗菌薬の使用、人工呼吸器装着などカンジダ血症のリスク因子を多く抱えた患者であるなかで、培養結果の判明前に適切な投与対象を選択するのは困難が伴うと考えられた。一方でβ-Dグルカンは測定された20例のうち16例(80%)

で陽性で、加えて多くの症例で以前の測定よりも上昇を認めており、リスク因子の多い患者では積極的に測定して抗真菌薬投与開始の参考にすべきと考えられた。院内死亡率はICU患者では80.7%と一般病棟の26.2%に対し高値であったが、ICU患者の真菌検出時の平均SOFA scoreは14.1で病棟患者の3.4に比べて有意に高く、ロジスティック解析の結果、ICU入室の有無に関わらずSOFA scoreと死亡は有意な関連を認めた ($p < 0.01$)。また、ICU入室2日目以降に真菌血症が判明した18例のICU入室時平均SOFA scoreは11.3、真菌検出時は12.6と著変無く、ほとんどの症例は真菌血症発症以前からすでに重症であった。これらのことから、真菌血症の死亡率の高さは真菌感染だけでなく全身状態に大きく影響を受けるものと考えられ、真菌症の適切な治療とともに臓器不全管理を始めとする集中治療による全身状態の改善をはかる事も重要と考えられた。

S5-3. 真菌性心内膜炎

埼玉医科大学医学部感染症科・感染制御科

樽本 憲人

真菌性心内膜炎 fungal endocarditis は比較的稀な疾患であり、その発症頻度は感染性心内膜炎の1.3~2.0%程度である。しかし、真菌性心内膜炎の5年生存率は40%前後と予後不良であり、临床上重要な感染症の一つである。原因真菌は、カンジダが過半数を占め、次にアスペルギルスが多い。クリプトコックスでもおこりうるが、稀である。カンジダの菌種としては、*Candida albicans* が最も多く、次に *Candida parapsilosis* が多い。他の感染症と同様、早期診断および治療が重要であり、診断時期が遅れば予後に影響する。そのため、感染性心内膜炎の原因微生物が確定するまで、早期より真菌性心内膜炎を鑑別にあげることが重要である。臨床症状からは、真菌性と非真菌性の鑑別は困難ではあるが、非真菌性と比較して、冠動脈バイパス移植術や人工弁置換術の術後であったり、入院中に発症するケースが多い。そのほか、免疫不全、抗菌薬の使用歴、カテーテルなどの血管内デバイスの使用なども真菌性心内膜炎の危険因子として挙げられる。治療法の選択も重要である。米国感染症学会のガイドラインや欧州臨床微生物学会のガイドラインには、カンジダの感染性心内膜炎に対する治療薬の第一選択として、アムホテリシンB (または脂質製剤) にフルシトシンを加えつつ、手術による早期介入が望ましいと記載されている。しかし、効果判定や副作用などから、そのほかの治療薬の選択することもある。その場合、菌種によっては抗真菌薬の感受性が重要なことがある。特に、頻度は低い *Candida glabrata* ではキャンディン系抗真菌薬への耐性のリスクがあるため、薬剤感受性試験を確認しておいた方がよいと考えられる。治療期間に関しても、人工弁の真菌性心内膜炎の場合には、表面にバイオフィームを形成す場合があり、弁置換ができない場合には、長期にわたり抗真菌治療を続けざるをえない場合もある。今回のシンポジウムでは、以上の内容をふまえ、臨床

的問題点に即して文献的な考察も踏まえて論議したい。

S5-4. 新規の抗真菌薬

国立感染症研究所真菌部

中村 茂樹, 名木 稔, 梅山 隆
山越 智, 宮崎 義継

現在、本邦の深在性真菌症診療に対し使用可能な抗真菌薬は、ポリエン系・アゾール系・キャンディン系・ピリミジン系の4系統に大別され、1900年代後半に比べると治療の選択肢は格段に増えたといえる。しかし依然として深在性真菌症は予後不良な疾患群であり、最近では病原真菌の多様化や薬剤耐性真菌感染症の増加、ブレイクスルー感染の増加などによって難治例が増加していることから、新規抗真菌薬開発の需要が高まっている。残念ながら抗真菌薬の開発状況は抗菌薬と同様、停滞しているといわざるを得ないが、その中でも今後の開発が期待される抗真菌薬として、CD101 (Cidara社)、Isavuconazole (アステラス製薬とバリシア社の共同開発)、T-2307 (富山化学)、SCY-078 (Scynexis社)、Posaconazole (MSD) などが挙げられる。CD101は長時間作用型の新規キャンディン系薬であり、半減期が長く週1回投与が可能である。現在、米国でカンジダ血症に対する Caspofungin との比較試験 (Phase 2) が進行中である。Isavuconazoleは新規広域トリアゾール系薬でムコールに対しても有効であり、半減期も長く1日1回投与が可能である。T-2307はミトコンドリア膜電位を選択的に阻害するという新しい作用機序の広域抗真菌薬であり、薬剤耐性真菌に対しても良好な感受性を有する。SCY-078は1,3-β-glucan合成酵素阻害により抗真菌活性を発揮するため、キャンディン系と類似した作用機序を有するが、異なる天然物から創出されており、Caspofungin耐性カンジダにも有効であるだけでなく経口投与も可能であることから高い忍容性が期待される。Posaconazoleは新規トリアゾール系抗真菌薬であるが、すでに欧米ではハイリスク群における侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症の予防や、既存薬が反応不良な場合のサルベージ治療などに使用されている。本邦でもアスペルギルスやムコール感染症などを対象にポリコナゾールとの比較試験 (Phase 3) が進行中である。本講演では、難治性真菌症診療のブレイクスルーに不可欠である、新規抗真菌薬の開発状況について紹介するとともに、併用療法など既存薬の有効活用に関するエビデンスなどについてもサマライズしたい。

スポンサードシンポジウム HIV感染症治療・予防のさらなるブレイクスルーをめざして!

司会の言葉

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター¹⁾、新潟大学医歯学総合病院感染管理部²⁾
菊池 嘉¹⁾ 田邊 嘉也²⁾

四半世紀前、HIV/AIDSは死に至る病として医療者の間でも恐れられたが、抗ウイルス剤の相次ぐ開発の恩恵を受け、確実な内服を継続することにより長期間生存が可能となってきました。その意味でHIV/AIDSの領域ほど長

足の進歩を遂げた医学領域も他には無いのでは無いかと思うほどあります。AIDS 発症していない患者の多くは抗 HIV 治療（いわゆる ART：antiretroviral therapy）が開始されると数か月後にはウイルスが検出限界未満に抑制されるようになります。事実、自施設の外来に通院するほとんどの患者がそうであり、他施設でも同様の治療成績が得られていると予想されますが、それを比較してみたいと言う単純な思いがありました。本邦では様々な努力が続けられながらも、年間新規報告件数が1,500件前後の推移となっているところであり、自施設には毎年200名程度の HIV 陽性患者が初診されます。2014年にUNAIDSが90-90-90という目標を世界に向けて発信しました。感染者のうち90%がHIV検査を受けて感染を知り、そのうちの90%がARTを受け、更にその90%がウイルス抑制に成功するというambitiousな目標であります。本邦では後ろ2つの90は満たされており、つまり、感染を知り得た患者の恐らく90%以上が治療を受け、90%以上の患者は検出限界未満を維持していると思われます。ところが、本邦では最初の90、つまり、感染者をどこまで捕捉できているのか、これは全くわからないところです。本シンポジウムでは、東京医科大学八王子医療センターの藤井毅先生に「UNAIDS 90-90-90とは」何かのご説明を頂きます。引き続き東京都健康安全研究センターの貞升健志先生からは「本邦での HIV 検査の現状」について検査の突破口についてご紹介頂きます。また、東京大学医科学研究所の鯉淵智彦先生には「本邦での治療成績」をご紹介頂くと共に研究班で手がけられていらっしゃる治療のガイドラインについても簡単にご説明頂きます。そして最後に、国立国際医療研究センター、熊本大学エイズ研究センターの水島大輔先生からは「PrEP」についてご紹介頂きます。UNAIDSが提唱する検査から治療へのカスケード理論を辿りながら、早期発見、未発症の維持と、その先にあるHIV自体の予防ということを考えるシンポジウムとしたいと思っております。

SPS-1. UNAIDS 90-90-90 とは

東京医科大学八王子医療センター感染症科

藤井 毅

UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: 国連合同エイズ計画) は、1996年1月に発足した国際連合機関であり、UNICEF (国連児童基金) や WHO (世界保健機関) など多くの国連機関が一体となって活動している。その主な事業目的は、途上国のエイズ対策強化支援であり、エイズ対策の政策立案やガイドライン作成、調査研究、技術支援などを行っている。日本も発足当初から22の理事国のひとつに名を連ねている。2014年9月の国連総会期間中に、UNAIDSの協力のもとで「ファーストトラック：2030年のエイズ流行集結に向けて」と題したイベントが開催された。その中でまず到達すべき目標として掲げられたのが「UNAIDS 90-90-90」である。これは、2020年の時点で、(1) 世界中の HIV 感染者の90%が HIV

検査を受けて感染を知り、(2) そのうちの90%が持続的に抗 HIV 療法を受け、(3) さらにそのうちの90%がウイルス抑制に成功する、というものである。この目標が達成されれば、 $90 \times 90 \times 90$ で全 HIV 感染者の72.9%が他人への感染リスクが極めて低い状態となり、HIV 感染症/エイズの流行が終息に向かうことが期待できる。「UNAIDS ファクトシート 2016」によると、2015年には世界中で約3,670万人が HIV に感染しており、年間約210万人が新たに感染し、年間約110万人がエイズ関連疾患で死亡している。抗 HIV 療法を受けることができている人は約1,700万人であり、2010年の約750万人と比べるとこの数年で大きく増加してきているものの、全感染者の半数にも満たない。本シンポジウムでは、HIV 感染症/エイズの流行の歴史および国内外の疫学についても簡潔に述べ、予防としての治療、すなわち早期治療開始の重要性も含めて、UNAIDS 90-90-90の目指すところについて解説する。

SPS-2. 本邦での HIV 検査の現状

東京都健康安全研究センター微生物部

貞升 健志

HIV 検査キットの進歩はめざましく、スクリーニング検査試薬は培養ウイルスを抗原とする第1世代に始まり、抗原と抗体を同時に検出できる第4世代まで改良が進み、偽陽性率の減少とともにウィンドウ期間も著しく短縮されている。また、当初は検査室において検査機器を使用しなければならなかったが、簡便で迅速性に優れているイムノクロマト法も開発され、各々のキットの特徴を生かした検査が様々な現場で行われている。併せて、感染初期であるために、ウエスタンブロット法で判定が陰性または保留となる検体の確認検査として遺伝子検査も使用されており、HIV 検査診断技術は高い水準にきていると言える。我が国の公的検査機関における HIV 検査体制の整備は、1987年の厚生省通知「エイズ対策の推進について」に基づき、全国の保健所を中心とした土台から始められた。以降、プライバシー保護の観点から匿名検査や検査料金の無料化が行われ、さらに、2004年頃から保健所等での即日検査が開始されている。現在、保健所等においては年間約12万の検査が実施され、HIV 感染者報告総数の40%強の陽性例が検出され、陽性の場合には各保健所等から専門医療機関へ紹介されている。また、毎年6、12月にエイズ検査(週間)月間を設け検査相談の強化を行うとともに、梅毒等の性感染症の検査も併せて実施するなど検査ニーズを高めているが、保健所等における検査数は2008年をピークに減少後、横ばい傾向にある。一方で、わが国における HIV 感染者数も2008年以降は横ばい傾向にあり、検査数の減少が陽性数の減少によるものなのか、HIV 感染自体が縮小しているのか、詳細は分かっていない。近年郵送検査による HIV 検査数の増加が著しいと言われている。しかし、保健所等、医療機関以外で行われている検査の実態はエイズ動向委員会では把握されておらず、一部の研究班ベースでの調査に委ねられている。つまり HIV 検査を受ける手

段は広がっているが、全国で何例が陽性となり、最終的に何例が医療機関へ行ったのかの数値が完全には把握されていない場合があると考えられる。2014年にUNAIDSが提唱した90-90-90のCascade戦略は、HIV感染者の90%が検査を受けて、HIV検査陽性であることを知ることから始まる。しかし、現在の日本では感染者の何%が検査を受けているかの把握が難しく、それこそがCascade戦略を進める上で最も大きな突破口になると思われる。

SPS-3. 本邦での治療実績

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉淵 智彦

血中のウイルス量抑制がHIV拡大の抑制(2次感染予防)に結び付くというデータが報告され、また有害事象が少なく治療効果の高い抗HIV剤が開発されたことなどから、近年はCD4数に関わらず早期に治療を開始するのが世界的な流れである。日本では医療費助成制度が整備され、抗HIV治療の開始と継続に関しては世界の中でも比較的恵まれた環境にある。さらに本邦の特徴として、多くの患者さんが服薬をきちんと内服する、つまりアドヒアランスが良い点が挙げられる。海外の臨床試験や論文を見ると、耐性ウイルスの出現などアドヒアランスの維持に苦慮しているデータが散見されるが、国内の通院患者の多くは高い服薬率を維持していると思われる。国際的な目標として、UNAIDSは「90-90-90」を提唱した。2020年までに、世界中のHIV陽性者の90%が検査を受けてHIVに感染していることを知り、そのうちの90%がHIV治療を受け、さらにそのうちの90%が治療の効果で体内のウイルス量が検出限界以下になっている状態を目指している。果たして日本はどうであろうか。全国的な調査はなされておらず正確な数字はないが、本シンポジウムでは国内のいくつかの施設の治療状況をお示しする。これらのデータをもとに、今後のHIV感染症治療の課題や拡大予防策などを検討してみたい。

SPS-4. PrEPについて

国立国際医療研究センター、熊本大学エイズ学研究センター

水島 大輔

近年、HIV感染症が「コントロール可能な慢性疾患」といわれるようになり、HIV感染症の重要な関心事項として、予防対策が従来よりさらに注目されている。日本ではHIV検査を保健所・検査場ベースで展開しており、新規感染者の診断に貢献してきたが、リスク層である男性間性交渉者(MSM: men who have sex with men)に効果的にサービスが届いているかという課題があった。さらに、予防としての治療(Treatment as prevention)の概念が定着し、CD4陽性細胞数にかかわらず、感染者は全員治療対象とすることが一般的となりつつあり、公衆衛生的な効果が期待されるが、日本を含めて現時点で明確な新規感染者の減少傾向は一般的には認められていない。このような背景のもと現在各国で普及・準備が進められている

さらなる予防戦略が、PrEP(Preexposure prophylaxis: 曝露前予防内服)であり、HIV感染のリスクとなる性行為を行っている対象者が定期的に抗HIV薬ツルバダ(TDF/FTC)を内服することにより、HIV感染を予防するものである。PrEPに関してのエビデンスの集積は十分であり、米国CDCは2012年にすでにツルバダのPrEP目的の使用を承認しており、ガイドラインも発表している。米国のみならずWHOやEUROにおいても2015年にPrEPをHIV感染予防戦略の手段として推奨しており、オーストラリアにおいても2016年5月にPrEP目的でのツルバダの使用が承認されている。アジア各国においてもPrEPにむけた取り組みが進んでいるが、日本ではPrEPに関する取り組みは進んでいない。このような状況を鑑み、PrEPに関する知見と現状につき概観し報告する。

ワークショップ1 小児の新興ウイルス感染症

司会の言葉

国立成育医療研究センター感染症科¹⁾、富士重工業健康保険組合太田記念病院²⁾

宮入 烈¹⁾ 佐藤 吉社²⁾

近年の診断技術の発達とグローバル化により、世界各地で新興感染症(Emerging infection)が数多く報告され、一部は流行をきたし、大きな社会問題として取り上げられるようになってきた。近年、国内外でも幾つかの重要なウイルス感染症が話題となっている。本ワークショップでは、2014年夏に国内で流行し、新生児、早期乳児に敗血症、脳髄膜炎をきたすヒトパレコウイルス3型(Human parechovirus type 3, HPeV3)感染症、2015年秋に国内で流行し、重症呼吸器感染症、急性弛緩性麻痺をきたすエンテロウイルスD68感染症、そして2015~2016年にかけて、南米を中心に流行し、母子感染により、児の小頭症との関連が言われているジカウイルス感染症を取り上げる。それぞれの領域の専門家に疾患の疫学、特徴、予防法などについて述べてもらい、3疾患の枠を超えた、これからの小児の新興感染症対策について議論を深めたい。

W1-1. エンテロウイルス D68

山形大学医学部感染症学講座

松寄 葉子

エンテロウイルスD68(enterovirus D68; EV-D68)は、1962年に米国カリフォルニア州で4名の下気道感染症の小児(10カ月~3歳)から分離されたのが最初の報告である。2014年8月から2015年1月の6カ月間に、米国でEV-D68感染に伴う小児の重症呼吸器疾患が約1,100例報告され、一部に弛緩性麻痺症状がみられたことから中枢神経疾患との関連が注目された。日本国内では2015年9~10月に喘息患者の顕著な増加とEV-D68検出の報告が相次いだ。急性弛緩性麻痺の症例報告も増えたが、いずれも呼吸器検体からのEV-D68検出であり、現時点では因果関係が明確にされるには至っていない。今回はEV-D68の呼吸器症状を取り上げ、特に気管支喘息発作の誘発との関連についてみてみたい。

EV-D68 はピコルナウイルス科エンテロウイルス属の D 群エンテロウイルスに分類される。ライノウイルスも同じエンテロウイルス属であり、ウイルス増殖の至適温度が上気道の温度に近い 33°C である点など、共通な性状をもっている。EV-D68 の細胞側のレセプターはシアル酸であり、ヒトインフルエンザと同じ $\alpha 2-6$ 結合型のシアル酸に強い親和性があることが東北大学の今村らの解析で明らかになった (J.Virol. 88 : 2374-2384, 2014)。したがって、気道粘膜での増殖が主と考えられるが、一方で小児でのウイルス血症も報告されており、神経組織への進展の可能性も否定できない。EV-D68 のウイルス学的診断は、RD 細胞によるウイルス分離か PCR による遺伝子の検出によって行われる。山形県では 2010 年の 8~10 月に 31 例、2015 年の 8~10 月に 46 例の EV-D68 陽性があり、それぞれ全呼吸器検体の 10.1% と 16.1% を占めた。年齢中央値は 3~4 歳だが、陽性率は 7 歳以上の学童の方が高かった。発熱と咳、鼻汁の呼吸器症状で発症するが、発熱は無い場合もあり、あっても 1 日ないし 2 日で下がる。特徴的なのは喘鳴の有無で、喘鳴のない場合は比較的軽い咽頭炎で済むが、喘鳴を伴う症例では重症な喘息発作を引き起こすケースが多く、そのほとんどが喘息の既往またはアレルギー素因をもっていた。したがって、喘息やアレルギー素因のある小児の EV-D68 感染は重症発作を起こす可能性があり、EV-D68 流行時には注意喚起が必要である。いまのところ、EV-D68 感染症は感染症発生動向調査の対象疾患になっていない。2015 年の EV-D68 流行を検知したきっかけが、医療機関からの喘息入院患者の増加の報告であったことから、次の流行を早くとらえるために感染症サーベイランス機関と臨床現場との連携が大切である。

W1-2. ヒトパレコウイルス 3 型感染症

東京都立小児総合医療センター感染症科

相澤 悠太

ヒトパレコウイルス (Human Parechovirus, HPeV) はエンベロープを持たない一本鎖 RNA ウイルスである。ピコルナウイルス科パレコウイルス属に分類され、現在、ウイルスの構造蛋白をコードする VP1 領域の塩基配列の違いによって、17 種類の遺伝子型が報告されている。HPeV 感染症は、当初は軽症の胃腸炎や呼吸器感染症の原因ウイルスと考えられていた。しかし、2004 年にヒトパレコウイルス 3 型 (Human Parechovirus type 3, HPeV3) が発見され、その後 HPeV3 は新生児や生後 3 カ月未満の早期乳児に敗血症や髄膜脳炎の原因となることが欧米各国から報告された。HPeV3 が重症感染症を引き起こすこと、周期的に流行が認められることから、小児科領域では新興感染症のウイルスとして注目されている。

日本では、2014 年の夏を中心に新生児、早期乳児において HPeV3 感染症の流行を認めた。我々は、その臨床像を明確にし、発症早期の血清を用いた PCR 検査が急性期の診断において有用であることを報告した。同時に、HPeV3 に対する中和抗体価の測定を行い、新生児、早期乳児に

おける重症 HPeV3 感染症の発症において、母体からの移行抗体が重要な役割を果たすこと明らかにした。通常ウイルス感染症では sick contact を認めることが多いが、我々の検討では、約半数のみにしか sick contact が確認できなかったこと、患児の 77% に同胞がいたことに着目し、無症候性の兄弟が便から HPeV3 を排泄し、新生児、早期乳児の感染源となっている可能性を明らかにした。HPeV 感染症の中で HPeV3 感染症のみにいて、同胞がいることが罹患の危険因子であることがデンマークから報告されている。手洗いの徹底や家族に感冒症状がある場合のマスク着用が予防のためには重要である。今後も HPeV3 感染症の流行が再び起こる可能性が高く、病態生理の解明、診断のための検査体制の整備ならびに特異的治療法の確立が急務である。

W1-3. 先天性ジカウイルス感染症

国立成育医療研究センター感染症科

宮入 烈

ジカウイルス感染症は従来アフリカとアジアで散発例が確認されていた蚊媒介感染症である。健常人がジカウイルスに感染した場合多くは無症状であるが、一部は 2~12 日の潜伏期間を経て、皮疹、結膜炎、発熱を呈する「ジカウイルス病」を発症する。近年、南太平洋地域及び中南米を中心に流行が拡大し、ギランバレー症候群症例が続発した事や、妊娠中に感染した女性の胎児が小頭症などの先天異常をきたした事が報告され大きく注目されるようになった。更にジカウイルスに感染した男性の精液中にウイルスが存在する事や、性交渉による感染例も確認されている。これらを受け、2016 年 2 月 1 日 WHO はジカウイルス感染症を「国際的に懸念される公衆の保健上の緊急事態 (PHEIC)」と位置づけた。国内では 2016 年 2 月に 4 類感染症に指定され、輸入症例も報告されている。以降多くの検討が行われ、ヒトにおける催奇形性を科学的に判断するために提唱された Shepard 基準に基づきジカウイルスと先天異常の因果関係が証明された。1) まず催奇形性が疑われる物質への曝露が妊娠の器官形成期に相当する事が必須とされるが、重度の小頭症と頭蓋内の石灰化を認める胎児を抱える妊婦の感染時期は多くは妊娠初期に特定された。2) 疫学的な関連性についてはジカウイルス感染症の発症地域と時期が小頭症の発生と合致していたこと、ブラジルにおける前方視的な検討で、妊娠中にジカウイルスが証明された妊婦の 29% に胎児の異常が確認された事が挙げられた。3) また小頭症を呈した患者では他の重度な中枢神経系の異常、頭皮のたるみ、目の異常、関節拘縮、内反足が確認され、胎児の脳の障害に起因する一連の所見として矛盾しないと判断された。4) 更にジカウイルス流行地域へ短期滞在中に罹患した妊婦の胎児が小頭症を発症するという、特異的な曝露事象に引き続き特徴ある所見が認められた事。5) 神経の前駆細胞を用いた感染実験でジカウイルスに神経組織への特異性がある事、小頭症児の脳組織からジカウイルスが組織学的にも微生物学的にも証明さ

れたことは、生物学的に矛盾しない所見と判断された。「先天性ジカウイルス感染症」は新たな症候群として認知されることとなった。輸入症例や国内発生への対策として、診療マニュアルや行政検査の体制が整備されつつあるが、対象は明らかな感染機会と症状がある症例であり、基準を満たさない症例への対応は不明な点が多い。現実問題、抗体検査は日本脳炎ウイルスに対する交差反応が懸念され特異度が問題となり、ウイルス核酸の検出も急性期の限定された期間にのみ可能で感度に問題がある。ジカウイルス感染症を確実に診断・除外し得る検査法は確立していない上に、妊婦の感染が確認された場合でも胎児リスクについての正確な情報は限られ、現場における説明や対応を困難にしている。今後も情報の集積と共有を続け診療の最適化を続ける必要がある。

ワークショップ2 性感染症—迅速診断の進歩—

司会の言葉

札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座¹⁾、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科²⁾

高橋 聡¹⁾ 清田 浩²⁾

性感染症の診断法は、他の感染症と同様に進歩を続けてきたが、その一部では結果が判明するまでに時間を要するものもあった。迅速診断は、初診時からの適切な治療の開始、検出微生物の告知、さらに、治療変更不要による医療費の低減など、患者と医療従事者にとって有益であると考えられ、世界的にも診断法の主流となりつつある。既に、ヨーロッパの一部の国では、この迅速診断の結果を伝えることを中心とした医療施設もできつつある。そこで、ワークショップ2では、性感染症診療における迅速診断を紹介していただき、その意義や問題点を解説していただく。尿道炎について解説していただく伊藤 晋先生には、従来からの尿道分泌物鏡検が決しておろそかにできない情報量の豊富な方法であること、また、その対極にあるといってもいい迅速核酸増幅法についても最新の話題に触れていただく。迅速診断は、必ずしも、分子生物学的手法を用いた診断法のみが優れた方法というわけではないのだと認識できるであろう。性器ヘルペスについて解説していただく本田まりこ先生には、臨床医にとって混乱しがちなヘルペスウイルスの検出について、様々な方法に触れていただく。特に抗体検査も含めた従来からの方法の活用についても理解を深めることができる貴重な機会となると考えている。尖圭コンジローマについて解説していただく岩破一博先生には、その豊富な臨床経験から臨床に即した診断法について触れていただく。梅毒について解説していただく石地尚興先生には、様々な梅毒診断法について触れていただく。梅毒は、近年は、稀な疾患として認識されてきたわけだが、近年の罹患率の増加をうけて、聴講される皆様にも診断法をご理解いただき、広く啓発をしていただきたいと考えている。

W2-1. 尿道炎原因微生物の治療開始時 (POC) 診断

あいクリニック

伊藤 晋

【はじめに】尿道炎は男性最多の有症状性感染症であり、その主要な原因微生物は淋菌および *Chlamydia trachomatis* (クラミジア) であるが、その他にも *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, インフルエンザ菌, 髄膜炎菌, ヒトアデノウイルス, 単純ヘルペスウイルスなど多彩な微生物が報告されている。一般に尿道炎症状を訴える患者が受診した場合、問診や診察 (尿道分泌物の確認, 採取) および尿道分泌物の鏡検等で尿道炎と『迅速』に診断し治療を開始する。しかし、淋菌性尿道炎と非淋菌性尿道炎 (NGU), さらにクラミジア性 NGU と *M. genitalium* 性をはじめとする非クラミジア性 NGU では推奨治療は大きく異なる。本講演では尿道炎の治療開始時 (Point-of-care, POC) における病原体診断に (少なくとも理論的には) 寄与しうる診断法について取り上げる。

【尿道分泌物鏡検】尿道炎の診断に最も重要な検査法であると同時に、治療法の選択に大きく影響する淋菌の存在を最も迅速に診断できる。また、アデノウイルス尿道炎では多核白血球ではなく単核の白血球が多いとの症例報告もあり、自験データでもこの所見はアデノウイルスや単純ヘルペスウイルスの関与する尿道炎症例の推定に有用と思われる。分泌物鏡検は今なお決しておろそかにしてはならない重要な迅速診断ツールである。

【抗原検査】Clearview (Chlamydia/Gonorrhoea) などの抗原検査は短時間で測定可能で POC 検査として有用であるが、感度や特異度の点で核酸増幅検査に劣るため汎用されているとは言いがたい。アデノウイルスや単純ヘルペスウイルスは免疫クロマト法の検査キットが複数市販されているが、尿道炎への保険適応はなく、また感度の点で実用的とは言いがたい。

【淋菌, クラミジアの核酸増幅検査】現在本邦で承認されている核酸増幅検査のうち BD ProbeTec ET, APTIMA Combo2, Cobas4800, Accugene の4検査の所要時間は3~5時間程度であるが、検査会社に委託され POC 診断には用いられないことが多い。本年、両細菌を90分程度で測定が可能な GENECUBE (東洋紡) が保険適応を取得した。また Xpert CT/NG (米 Cepheid 社, 国内臨床試験中) および TRCReady-80 (東ソー, 開発中) などコンパクトな機器で短時間で測定が可能な核酸増幅検査システムの開発が進んでおり、今後 POC 診断への寄与が期待される。

【淋菌, クラミジア以外の病原体診断】一部の臨床検査会社で *M. genitalium* や *U. urealyticum* の核酸増幅検査として InvaderPlus assay (LSI メディエンス) あるいは Seeplex (韓国 Seegene 社) を受託しているが、所要時間から POC 診断には用いることができない。前述の Xpert は海外では陸トリコモナス検出キットも発売しているが、今後 *M. genitalium* をはじめとする非クラミジア性 NGU の病原微生物の POC 診断に有用な核酸増幅検査の開発に期

待したい。また質量分析装置を用いた病原体同定法など新たな原理による検査法の進歩にも注目して行きたい。

W2-2. 性器ヘルペス

まりこの皮フ科

本田まりこ

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV) 感染により皮膚や粘膜に、浮腫性紅斑、小水疱、膿疱を形成し、後にびらん、痂皮化し治癒する疾患である。視診でほとんど診断がつくが、帯状疱疹、梅毒、接触皮膚炎、薬疹、カンジダ症などとの鑑別を要する。鑑別困難な場合には、細胞診、ウイルス抗原の検出 (モノクローナル抗体による蛍光抗体直接法、イムノクロマト法)、ウイルス核酸の検出、ウイルスの分離培養などによって診断する。細胞診は水疱蓋あるいは底面の細胞をスライドグラスに塗抹し、アセトンで固定後 Giemsa 染色してウイルス性巨細胞をみる (Tzanck テスト)。この方法では水痘・帯状疱疹ウイルス感染症との区別はつかないが、塗抹標本をアセトンで固定して HSV-1、HSV-2 それぞれに特異的なモノクローナル抗体を用いて蛍光抗体直接法を行えばウイルスの型を区別することができる。イムノクロマト法は角膜ヘルペス、性器ヘルペスにしか適応がなく、型の判定はできない。ウイルスの分離培養は、培養細胞に水疱内容やびらん面を擦過した検体を接種して、細胞変性効果 (CPE) をみる。また感染細胞からウイルス DNA を抽出し、DNA の制限酵素切断パターンによってウイルスの型の同定やウイルス株間の異同をも知ることができる (保険適応外)。また、遺伝子増幅 (polymerase chain reaction (PCR) 法) により微量の検体からウイルス DNA の検出も行われている。米国 CDC ではウイルス分離培養と PCR 法を推奨している。血清学的診断は初感染の場合にのみ有用で、ペア血清で抗体価の上昇がみられるが、再発の場合、抗体価の変動は必ずしもみられるわけではない。ELISA 法が最も感度が良く、初感染の場合、ペア血清で HSV の IgG 抗体の上昇と IgM 抗体の出現がみられる。Kaposi 水痘様発疹症の再発などで広範囲に発疹がみられる場合には IgG 抗体の有意な上昇がみられる。近年、エンベロープの糖蛋白の IgG では型特異性がみられることが明らかになり、この抗体を測定することで、患者の感染している HSV の型判定ができるようになってきている。

W2-3. 尖圭コンジローマ

京都府立医科大学医学部看護学科医学講座産婦人科

岩破 一博

尖圭コンジローマ (コンジローマ) は、ヒトパピローマウイルス (humann papillomavirus : HPV) の 6,11 型が原因の乳頭状を呈する扁平上皮増殖性病変で、肉眼的には鶏冠様、カリフラワー様の疣状丘疹が多発する性感染症である。感染症発生動向調査で、コンジローマの定点当たり報告数は、男性が女性を上回る傾向が続いている。年齢分布は、男性に比べ女性が 20~24 歳の報告が最も多い。感染

部位は、外陰部、肛門、肛門内、尿道口、膣、子宮頸部などに好発する。一般に自覚症状はなく、感染後、視診で観察できるまで 3 週間~8 カ月 (平均 2.8 カ月) を要するため、感染機会を特定できないことが多い。自然消失率は、20~30% だが、3 カ月以内に約 25% は再発し、再発を繰り返す。不顕性感染者の問題として妊娠による細胞性免疫能の低下に伴い、妊娠すると尖圭コンジローマを発症し、母子感染としての再発性呼吸器乳頭腫症 (RRP) が問題となる。再発性呼吸器乳頭腫症 (RRP) は、層状の扁平上皮腫瘤であり、除去しない場合には気道をふさぐ可能性があり、組織学的に良性でも、再発により重症化または死亡に至ることがある。診断は、視診により可能である。鑑別すべきものとして、前庭部乳頭、外陰部乳頭症があるが、約 1% の正常人がもつ贅で病的なものではない。分布や大きさには個人差があり、ペニスにできるフォアダイスと同じもので原則的には治療する必要はない。鑑別点は、色素沈着がなく柔らかい。乳頭基部は離れている。小陰唇の内側、処女膜の外側にできる。左右対称で、整然と配列。酢酸処理で白色化しないのである。診断が不確実なとき、通常の治療に反応しないとき、治療をしても悪化するとき、患者に免疫不全があるとき、色素沈着がみられるとき、硬結や潰瘍がみられるような場合には、生検して組織診断を行う。病原体を検出するには HPV タイピング検査で、MBL の Genosearch- 31, Roche, linear array HPV genotyping のみが HPV6, 11 型感染を知ることができるが保険収載されていない。治療は、一般的に外陰部病変には、イミキモドクリームを使用するのが第一選択である。その適応は広く、患者にとっては侵襲が少なく、再発率が低く、瘢痕などの後遺症を残す懸念も少ないなど、外科的治療法に比べ優れた点が多い。症例により切除、凍結療法 (液体窒素) ・電気焼灼・レーザー蒸散による治療を行う。5-FU、プレオマイシンの抗癌剤は、使用しない。FDA が、緑茶抽出物軟膏 : 植物性医薬品 Sinecatechins (Veregen) を承認し、これは膣内や直腸にも使用可能である。妊娠中の外陰に病変を認めた場合には、膣内や子宮頸部にも病変がないか観察し、縮小しない場合は切除し、分娩時産道にコンジローマを認めた場合は帝王切開術を考慮する。

W2-4. 梅毒

東京慈恵会医科大学皮膚科

石地 尚興

梅毒は戦後しばらく稀な疾患となっていたため梅毒の診断治療に精通している医師は少なくなっている。近年、海外、わが国ともに梅毒患者が増加しており、迅速かつ正確な検査の重要性が増している。梅毒の診断に最も重要なのは血清学的検査である。梅毒血清反応には脂質抗原を用いるものとトレポネマ抗原を用いるものがあり、これらを組み合わせで診断、病期の判定、治療効果の判定を行う。近年我が国では、いずれの検査も倍数希釈の手法から自動化法に移行した。このことで安全性や客観性が向上したが、陽性化する時期についても早まる可能性がある。病期

や治療でその数字がどのように変化していくのか実際の症例を重ねて検討する必要がある。梅毒の最も迅速かつ確実な検査は暗視野法、パーカーインク法、墨汁法といった梅毒トレポネーマの直接顕微鏡検査である。しかしながらこれらの検査は手技や判定に熟練を要するため、現在はほとんど行われなくなっている。今後梅毒の流行が拡大するようであればこのような検査も再び行えるようにする必要があるかもしれない。抗原検査としては、スピロヘータに対する抗体を用いて病理標本の免疫染色をすることができるようになった。蛍光抗体法については残念ながら国立感染症研究所など一部の研究施設でしか行えない。核酸検査についてはPCR法が行われるが、可能なのはやはり一部の研究施設に限られる。今後これらの検査法の一般化についても検討する必要があるかもしれない。

ワークショップ3 ここまで来た周術期感染管理、これからの周術期感染管理

司会の言葉

新京浜病院¹⁾、NTT 東日本関東病院外科²⁾

有馬 陽一¹⁾ 針原 康²⁾

現在に至るまで、今回のテーマの周術期の感染管理に関しては、実臨床上のみならず基礎的にも調査・研究が精力的になされ、すでに数多くの学会発表・シンポジウムあるいは論文や書籍で取り上げられてきた。そして、感染症学の面から、あるいは外科総論のカテゴリーから見ても、長足の進歩を遂げてきた分野の一つと言える。外科感染症には、いわゆる一次感染症と二次感染症の二つの側面、すなわち前者は外科的治療対象である感染性疾患、後者は最多の術後合併症としての感染症がある。特に術後感染症は、原疾患の根治性と安全性を迫る外科医が恐れる、なんとしても回避したい問題であり、いかに予防するかが最も重要であるが、不幸にも発症した場合いかに早期に発見し重篤化を防ぐか、そのコントロールの成否は手術成績を大きく左右する。今日まで発展してきた周術期感染症の予防・診断・治療法、時代に伴う変遷を振り返ってみると、大きな変革の嚆矢は、MRSAを筆頭とする多剤耐性菌の出現であったことに異論は無かる。特に、術後のMRSA腸炎の爆発的流行は、1980年代後半当時に社会問題にまで発展した極めてセンセーショナルな出来事で、感染管理の重要性を外科医にもまざまざと知らしめるきっかけとなった。しかし、今となってはその経緯が、若い世代の医師達にどれ程認識されているのであろうか?MRSA腸炎の騒動を身をもって体験した世代から、それを知らない次世代へのバトンの受け渡ししが求められるのであり、そのような意味で、今一度過去を顧みることは意義のあることと考える。1990年代に入り、内因性感染と外因性感染の違いの理解と、そこから導き出される抗菌薬の適正使用法および院内感染対策の啓発が始まった。そんな折、米国Centers for Disease Control and Prevention (CDC) からガイドラインが発表され、これによりStandard PrecautionsあるいはSurgical Site Infection (SSI) の概念がもたらされ、

エビデンスに基づく対策の必要性が唱えられることとなった。ICDやSSIサーベイランスの制度が立ち上がり、拡大手術から縮小手術への手術手技の変化、鏡視下手術や手術器具の進歩、さらには適正な消毒法・創傷処置法の流布とも相俟って、様々な場面で感染率の低下を認めるに至った。しかしながら、今日でも、外科感染症にまつわる諸問題が決して全てクリアされた訳でなく、ブレイクスルーすべき未解決問題が山積しているのも事実であり、中には耐性菌の対策など、永遠のテーマではないかと考えられるものもある。今後も、医療環境の異なる欧米からも、「反面教師」的な部分も含め学べることはあるかもしれないが、本邦独自のエビデンスの確立により、逆に本邦から海外へ発信できることはないだろうか?そのような点を探るべく、本ワークショップを通じて、ご参加の皆様と周術期感染管理の現状と将来への展望をディスカッションできることを期待したい。

W3-1. 当科におけるSSIサーベイランスに基づく手術部位感染対策

慶應義塾大学医学部外科¹⁾、慶應義塾大学感染制御センター²⁾

尾原 秀明¹⁾ 竹内 裕也¹⁾ 岡林 剛史¹⁾

和田 則仁¹⁾ 高野八百子²⁾ 長谷川直樹²⁾

岩田 敏²⁾ 北川 雄光¹⁾

当科では年間1,200件を超える多種多様な外科手術(上部消化管、下部消化管、肝・胆・膵、肝移植、乳腺、血管)に対する手術部位感染(SSI)対策の標準化を目的とし、2006年に感染制御センター・看護部と連携した一般・消化器外科SSI対策委員会を組織し、徹底した周術期感染対策とその評価およびサーベイランス結果に基づく対策を継続的に実施してきた。その結果、当初14%であったSSI発生率が年々改善を認め、2013年度には7%と著明に低下している。SSI発生率の低下を目指したSSI対策において、サーベイランスを行うだけでなく、その結果をフィードバックし様々な周術期感染対策を構築することが重要である。当SSI対策委員会での対策は術前、術中、術後対策の3つに大別される。術前対策はリスクへの介入を目的とし、禁煙指導、鼻腔培養によるMRSAスクリーニング検査とMRSA保菌者に対する術前処置、さらに2012年度から低栄養患者へのNST介入も行っている。術中対策は手術室スタッフと連携し、ラビング法の導入、3時間毎の抗菌薬投与、3時間毎・閉創前の手袋交換、閉創時の器具交換、真皮縫合の推奨、手術室での除毛といった対策を実施している。術後対策としては、包交マニュアルに基づいた包交・創管理の徹底、交差感染予防と医療資源の有効活用、SSI患者に対する定期的ラウンドなどが挙げられる。患者周術期情報はデータとして集積・解析し、対策に還元している。これらの取り組みにより、全体のSSI発生率が低下したのは前述したが、より詳細な解析も行っている。NST介入をより積極的に取り入れることで、特に食道癌患者でSSI発生率が低下傾向となった。MRSA保菌者の術後MRSA

関連 SSI 発生頻度も 56% から 6% と著明に減少した。感染制御センターなどの他部門との密な連携のもとに周術期感染対策を実施してきた結果、SSI 発生率は著明な改善を認めている。今後も対策の周知・徹底が必要と考える。肝移植における周術期感染対策の現状を含めた、当科の SSI 対策について述べる。

W3-2. 消化器外科周術期感染症—これからの課題遠隔感染症—

東邦大学医療センター大橋病院外科

渡邊 学, 草地 信也, 浅井 浩司
松清 大, 齋藤 智明, 桐林 孝治
渡邊 良平, 西牟田浩伸

消化器外科手術後において、手術部位感染症 (SSI) は多くの検討がなされ様々な感染対策により減少傾向にある。一方、遠隔感染症 (RI) に関しては *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) が抗菌薬関連性腸炎として増加傾向にあり、周術期感染症の新たな問題となっている。教室では、SSI だけでなく RI も含めた全ての消化器外科周術期感染症につきサーベイランスを行っている。そこで、教室における消化器外科全周術期感染症のなかでも RI についての検討を行ったので報告する。

【対象・方法】1987 年 9 月から 2013 年 12 月までの消化器外科手術 10,938 例を対象とした。対象期間は A-F 期に分類し、全周術期感染症、SSI、R (I 呼吸器感染、カテーテル感染、尿路感染、CDI) の発症率を検討した。

【成績】全術後感染発症率は 2004 年 10 月 (D 期) までは 12.8~15.7% であったが、E 期 (2004 年 11 月~2011 年 8 月) は 7.1%、F 期 (2011 年 9 月~2013 年 12 月) は 5.1% に減少していた。SSI 発症率は、D 期までは 8.8~10.1% であったが、E 期 4.0%、F 期 2.7% に減少していた。RI 発症率も、D 期までは 4.0~5.6% であったが、E 期 3.1%、F 期 2.4% に減少していた。RI の内訳では、呼吸器感染発症率は D 期まで 0.8~1.7% であったが、食道癌手術などの周術期管理の改善による人工呼吸器管理の減少により E 期、F 期ともに 0.3% に減少していた。また、カテーテル感染発症率は D 期まで 1.7~2.5% であったが、早期経腸栄養導入などによる高カロリー輸液減少のため E 期 0.9%、F 期 0.2% に減少していた。一方、CDI は 2007 年から出現し、発症率は 2007 年 0.63% から 2012 年 2.80% へ徐々に増加していた。術式別では大腸切除術後が 54.7% と最も多く、大腸切除術後症例の 3.3% に CDI が発症していた。この時期は治療抗菌薬としてカルバペネム系薬、TAZ/PIPC 使用例が多かったため、治療抗菌薬の変更などを行い、CDI 発症率は 1.6% (10/626 例) まで減少した。

【結論】消化器外科周術期感染症において、CDI など新たな周術期感染症が出現し問題となっている。そのため、これからの周術期感染管理の課題としては、SSI のみならず RI も含めた全ての周術期感染症のサーベイランスを行い、RI も念頭に置いた感染管理が必要である。

W3-3. 周術期感染対策の現状と将来の展望

NTT 東日本関東病院外科

針原 康

手術後の患者は手術侵襲により免疫力が低下するため、易感染状態にあるといえる。何らかの術後合併症が起こった場合に、これを複雑化して治療を困難にさせる原因のほとんどは今日でも感染症の併発であることは変わっていない。外科診療の場で、社会の求める安全で、質が高く、かつ適正なコストの医療を提供するためには、十分な周術期感染対策の体制を整えることが必要である。周術期感染症は、創感染など手術操作が直接加わった部位に発生する手術部位感染 (SSI、術野感染) と肺炎、尿路感染、カテーテル血流感染などのように術野とは離れた部位に生じる遠隔部位感染 (術野外感染) とに分けられる。この二つは原因も起因菌も異なるので、対策についても分けて理解することが必要である。遠隔部位感染の起因菌のほとんどは病院環境の汚染菌であり、多くは医療スタッフの手などを介した交差感染が原因である。したがってその対策としては手指消毒をはじめとする標準予防策の遵守が重要である。一方、SSI の原因は基本的に術中の術野の細菌汚染である。消化器外科手術では SSI の起因菌の多くは腸内細菌であるのに対して、清潔手術である心臓血管外科や整形外科手術などでは皮膚の常在菌、通過菌などが主として起因菌となる。SSI 防止には術中に術野を汚染させない手技を忠実に行う必要があり、外科医の担う役割が大きいといえる。SSI 防止のためのガイドランが各種発表されているが、その対策としては、1. 術中に汚染が起こりにくいように術前準備する対策 (感染症治療、除毛、入浴、入院期間の短縮、腸管前処置など)、2. 術中の術野汚染を防ぐ対策 (手術時手洗い、ガウン・リネンの材質、手術室環境の整備、術前皮膚消毒、インサイズドレープ、創縁保護ドレープ、手袋交換、二重手袋、縫合糸、止血、異物、死腔、ドレーン、皮下洗浄、創閉鎖法など)、3. 多少の汚染があっても SSI が発症しないように患者の抵抗力を高める対策 (予防的抗菌薬、禁煙、血糖値コントロール、体温管理、栄養管理など) などが挙げられる。また精度の高い SSI サーベイランスを継続的に行い、SSI の発生状況を把握した上で、対策を実施していくことも重要である。最近になり、各種 SSI ガイドラインの改訂が行われているが、それらを見渡してみても、残念ながら新たな画期的な SSI 対策は存在しない。SSI を減少させる方策は、すでに推奨されてきた各種対策を確実に行う best practice の実践に尽きるといえる。その意味でも SSI 対策を含めた感染対策の要は教育と周知である。感染対策の難しさ、厳しさは、例えば 100 回処置が必要な場合、100 回とも確実に対策が守られて、はじめてその効果が得られることである。スタッフの入れ替わりの多い施設では、特にスタッフに対する教育・周知を繰り返し行っていくことが必要である。

ワークショップ4 肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と課題

司会の言葉

東京女子医科大学感染症科¹⁾, 山形県立中央病院
感染症内科・感染管理室²⁾

吉田 敦¹⁾ 阿部 修一²⁾

肺炎球菌は細菌性の市中肺炎の原因菌として昔も今も最多である。さらに肺炎球菌は髄膜炎や菌血症・敗血症などのいわゆる侵襲性肺炎球菌感染症をも引き起こす。この場合しばしば重篤な病状を呈して致命的な経過をたどることも決して少なくはない。一方、成人および小児において肺炎球菌ワクチンの定期接種が導入されて、侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率は減少した。しかし、現行の肺炎球菌ワクチンでカバーされていない血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の増加、すなわち血清型置換が懸念されつつある。さらに治療にあたってはペニシリン耐性肺炎球菌の存在がしばしば問題となるが、今年4月に政府から発表された薬剤耐性 (AMR) アクションプランの中でも「2020年までに肺炎球菌のペニシリン耐性率を15%以下にすること」が盛り込まれている。すなわち、依然として肺炎球菌感染症は臨床的に重要な問題である。そこで、本ワークショップでは「疫学」「病態」「予防」「治療」の4つのテーマに沿って、肺炎球菌感染症についての最近のトピックスや今後の問題点などについて各先生にお話しいただく。まず「疫学」のテーマで、大石和徳先生 (国立感染症研究所感染症疫学センター) より「肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と課題」と題して、種々の肺炎球菌ワクチン、すなわち7価莢膜多糖体蛋白結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7)、13価莢膜多糖体蛋白結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13)、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) の導入に伴う侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率や血清型置換への影響などについてご講演いただく。次いで「病態」のテーマで、中村茂樹先生 (国立感染症研究所真菌部) より「肺炎球菌感染症の病態から考える新規治療戦略」と題して、肺炎球菌の鼻咽頭クリアランスのメカニズムと肺炎球菌感染症の発症・重症化の病態、さらに新たな治療戦略までご講演いただく。さらに「予防」のテーマで、永井英明先生 (国立病院機構東京病院呼吸器センター) より「予防」と題して、PPSV23とPCV13の作用メカニズムの差異と小児および高齢者のIPD、さらに高齢者の肺炎球菌性肺炎の直接・間接的な発症予防効果などについてご講演いただく。最後に「治療」のテーマで、石和田稔彦先生 (千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野) より「ワクチン導入に伴う薬剤感受性変化と治療上の問題点」と題して、肺炎球菌ワクチン導入後の肺炎球菌血清型と薬剤感受性の変化についてご講演いただく。また、現行の肺炎球菌感染症に対する国内の治療ガイドラインの妥当性についてもお話しいただく予定である。参加される先生方にとって、本シンポジウムが肺炎球菌感染症の病態や治療、予防に対する理解を深める機会となつて、今後の診療にお役立ていただけるものになれば

幸いである。

W4-1. 肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と課題

国立感染症研究所感染症疫学センター

大石 和徳

2010年11月に小児用7価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7) の公費助成が開始されて以降、厚生労働省班研究 (庵原班) におけるワクチン血清型による小児侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) の罹患率は激減した。一方、非PCV7含有血清型による小児IPDが増加し、小児における血清型置換が明確となった。結果的に、小児IPD罹患率は、PCV7導入前に比較して、2013年度までに57%減少した (Suga S, et al. Vaccine 2015)。さらに、2013年11月には小児のA類定期接種ワクチンはPCV7からPCV13に置き換わったものの、2014年度、2015年度には小児のIPDの減少率はそれぞれ58%、51%に留まっている。さらに、わが国における成人IPDの疫学調査においても原因血清型の13価結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13)、23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン (PPSV23) のカバー率の減少傾向と非PCV13血清型の増加傾向がみられ、成人IPDの原因菌においても血清型置換が示唆されている。厚生労働省研究班 (大石班) における2015年度 (n=223) の成人IPDの原因菌のPCV13、PPSV23のカバー率は41.7%、67.7%であった。結果的に、PCV7/13導入後の小児IPDにおけるワクチン血清型のIPDに対する効果は明確となり、成人のIPDの血清型分布においてPCVの間接効果が推察される。しかしながら、小児IPDの非ワクチン血清型によるIPDの増加、小児IPDの罹患率の下げ止まっている所見からはPCV13による小児定期接種の限界も示唆される。一方、2014年10月から65歳以上の成人に対するPPSV23によるB類定期接種が開始され、2015年度末には65歳以上のPPSV23接種率は40%程度に達していると推定されている。今後、PPSV23による定期接種導入後のIPD罹患率の評価が必要と考えられる。

W4-2. 肺炎球菌感染症の病態から考える新規治療戦略

国立感染症研究所真菌部

中村 茂樹, 宮崎 義継

肺炎球菌は市中感染の最も重要な原因菌であり、特に小児や高齢者において重症肺炎や髄膜炎、菌血症などの難治性感染症を引き起こす。肺炎球菌は感染症発症の最初のステップとして鼻咽頭へ定着するが、小児ではその半数以上が5歳までに鼻咽頭に肺炎球菌を保菌するといわれており、鼻咽頭定着菌数の増加を侵襲性肺炎球菌感染症の危険因子とする臨床研究はこれまでも多数報告されている。また肺炎球菌はインフルエンザ後の二次性肺炎球菌感染症の主な原因菌としても知られており、先行するウイルス感染によって細菌に対する宿主免疫応答の減弱が原因と考えられているが、未解明な点も多い。近年、肺炎球菌結合型ワクチンが導入され、その間接効果により高齢者においてもワクチン対象株による侵襲性感染症の劇的な罹患率の減少が認められている。これは結合型ワクチンによって誘導さ

れる高力価 IgG が鼻定着クリアランスを亢進し、肺炎球菌の集団内伝播を抑制するためと考えられる。しかし莢膜多糖を抗原とした液性免疫による予防効果は、莢膜血清型が 97 種類も存在する肺炎球菌では限界があり、自然免疫を介した血清型に依存しない新しい予防法の開発も急務である。本講演では、Host- Pathogen Interaction に基づく鼻咽頭クリアランスのメカニズムと肺炎球菌感染症の発症・重症化の病態に関する基礎的・臨床的データを御紹介しながら、肺炎球菌感染症の克服において重要なポイントについて考えてみたい。

W4-3. 予防

国立病院機構東京病院呼吸器センター

永井 英明

高齢者の誤嚥性肺炎の原因菌として肺炎球菌は大きな位置を占めているので、口腔ケアが重要であることは言うまでもない。しかし、ここでは肺炎球菌ワクチンについて述べる。現在、使用可能な肺炎球菌ワクチンは 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) と 13 価莢膜多糖体蛋白結合型ワクチン (PCV13) である。PPSV23 の接種では菌血症を伴う侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) に対する予防効果は以前から認められている。肺炎球菌性肺炎に対する PPSV23 の予防効果については、介護施設入居者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験で有効性が示された。PPSV23 の接種による社会的負担の削減効果は 5,115 億円と試算され、経済的インパクトの大きさが示された。これらのデータを踏まえ、PPSV23 は 2014 年 10 月より成人の定期接種の対象ワクチンとなった。しかし、肺炎球菌の莢膜多糖体抗原は T 細胞非依存性抗原のため、免疫機能の未熟な乳幼児では十分な免疫を誘導できず、免疫学的記憶が残らない。この点を改善するため、莢膜多糖体抗原にキャリア蛋白を結合させた肺炎球菌結合型ワクチン (PCV) が開発され、現在、PCV13 が使用されている。PCV は T 細胞依存性抗原であり、乳幼児にも免疫原性があり、免疫学的記憶が認められ、追加接種によるブースター効果があるとされている。PCV13 は免疫原性の高さから、免疫機能低下例については以前より推奨されている。PCV13 の 65 歳以上の成人に対する肺炎予防の効果については、オランダで大規模な無作為二重盲検比較試験が行われ、臨床的な有効性が示された。この結果をもとに米国では 65 歳以上の高齢者に対して PCV13-PPSV23 の連続接種が推奨され、わが国でも選択肢の 1 つとして挙げられている。PCV13 は先行して小児に使用され、小児の IPD に対して明確な有効性を示し、PCV13 がカバーする血清型の IPD 小児患者は外国およびわが国ともに減少している。しかし、非ワクチン含有血清型による IPD が増加している。これを血清型置換といい、予防対策上重要な問題となっている。また、ワクチンを接種していない 65 歳以上の成人でも PCV13 含有血清型の IPD が減少し、PCV13 の間接効果が認められている。しかし、小児と同様に高齢者の非ワクチン含有血清型による IPD が増加している点については注

視すべきである。

現時点では PCV13 は成人の定期接種としては使えない。また、PCV13 は成人では 65 歳以上のみが適応であり、65 歳未満の免疫機能低下例には使用できない。このように両者を同じように接種できないことと、両者の作用メカニズムが異なることが臨床現場に混乱を招いている。PPSV23 の 65 歳以上の接種率が未だ 40% 程度であり、定期接種を進めることが最も重要と考えるが、血清型置換が進めば両ワクチンとも接種の意義の再検討が必要となる。今後の肺炎球菌血清型の継続的サーベイランスがきわめて重要と言えよう。

W4-4. ワクチン導入に伴う薬剤感受性変化と治療上の問題点

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

石和田稔彦

肺炎球菌は、小児から高齢者まで幅広い年齢層に髄膜炎・菌血症などの侵襲性感染症、肺炎・中耳炎などの呼吸器感染症を惹起する代表的な細菌である。小児に対する 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) の導入と定期接種化により、細菌性髄膜炎をはじめとする侵襲性感染症は大幅に減少した。また、小児市中肺炎における肺炎球菌性肺炎の減少も認められている。PCV7 普及後には、血清型 19A を主体とした PCV7 に含まれない血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症の割合が増加したため、2013 年 11 月に、PCV7 は血清型 19A を含む 13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) に切り替わった。PCV13 導入後、血清型 19A による侵襲性感染症は順調に減少しているが、PCV13 非含有株による感染症が呼吸器感染症を含め主体となりつつある。成人肺炎球菌感染症も、高齢者への 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) の定期接種化と小児の結合型ワクチン定期接種化により血清型に変化が認められている。薬剤感受性に関しては、もともと PCV7 に含まれる血清型の中にペニシリン耐性菌が多かったことから、ワクチンの普及により、ペニシリン低感受性肺炎球菌の割合が減ってきた。その一方で、小児では肺炎球菌のキノロン感受性の低下やインフルエンザ菌による肺炎の増加などが認められている。また、日本ではマクロライド耐性菌の割合はワクチン導入前後で変化はなく高率である。非 PCV13 含有血清型の株の中では、セフトキシムやメロベナムなど多剤に耐性を示す血清型 15A などが出現し臨床問題となってくることが予想される。血清型 15A は中耳炎症例からも多く分離されていることが報告されている。本講演では、肺炎球菌ワクチン導入後の肺炎球菌血清型と薬剤感受性の変化について示すと共に、現行の肺炎球菌感染症に対する国内の治療ガイドラインの妥当性について概説したい。

ワークショップ 5 宿主、病原微生物、抗微生物薬の関係为基础、臨床の両面から再考する

司会の言葉

聖マリアンナ医科大学微生物学¹⁾、聖マリアンナ

医科大学病院感染制御部²⁾、福島県立医科大学医学部医学科感染制御医学講座³⁾

竹村 弘¹⁾²⁾金光 敬二³⁾

1940年代にペニシリンが臨床の場に登場して以来、さまざまな抗微生物薬が開発され、感染症に対する治療は飛躍的に進歩した。しかし、現実には多剤耐性菌の増加、高齢者を含むコンプロマイズドホストや AIDS 患者の難治性の日和見感染症、近年新規に発見された微生物による感染症や再び増加している感染症(いわゆる新興・再興感染症)など未解決の問題も多く残されている。特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクテリア菌(MDRA)などの薬剤耐性菌感染症や治療抵抗性の真菌感染症は、高度免疫不全状態の患者の予後に直接的に影響を及ぼす大きな問題だが、このような感染症に対して従来から行われてきた治療では限界があると思うこともしばしばである。そこで本ワークショップでは、このような難治性感染症への対策を考えるにあたり、感染症の基本である宿主、病原微生物、抗微生物薬の三要素を、総合的に現代医学に立脚して、基礎的、臨床的見地から再考することをテーマに4人の演者に講演をお願いした。帝京大学医学部微生物学講座の鴨志田剛先生には、近年MDRAの出現により注目されている *Acinetobacter baumannii* が、感染症を起こすメカニズムという観点でお話しをいただく。同菌は好中球の新たな生体防御機構である‘好中球細胞外トラップ’を回避し、好中球を感染局所から全身に菌を運ぶ乗り物のように利用しているという発想は非常にユニークである。福島県立医科大学感染制御学講座の仲村究先生には、治療に難渋することが多い真菌感染症について、真菌と宿主の生体防御機構のバランスを軸に、真菌別に順繰りに概説していただく。東邦大学医学部微生物・感染症学講座の山口哲央先生には、古くて新しい微生物とも言うべきMRSAの様々な病原因子と抗菌薬感受性に関する最新の知見をご紹介いただく。また国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科の荒岡秀樹先生には、高度免疫不全患者における感染症の実例を基に、本ワークショップのテーマである宿主、病原微生物、抗微生物薬の関係を考慮した治療の実践についてご意見をいただく。近代の医学においては、「RCTで証明されているか?」、「適切なエビデンスがあるか?」と言ったことが重要視され、目に見える現実的な数値のみに踊らされるような風潮があるように思う。本学会のテーマでもある‘感染症・化学療法ブレイクスルーをめざす’上で、時には生体内の局所における感染症の病態、抗微生物薬と生体防御機構の相互作用などに思いを馳せてみるのはいかがだろうか?

W5-1. *Acinetobacter baumannii* 感染症の病態と宿主免疫の関係

帝京大学医学部微生物学講座

鴨志田 剛

アシネトバクテリア属菌は、運動性の低いブドウ糖非発酵

のグラム陰性の球桿菌で、自然界に広く分布する環境菌である。ヒトの感染症例からは、*Acinetobacter baumannii* が最も高頻度で検出される。*A. baumannii* は健常人の皮膚などからも検出され、湿気や乾燥いずれの環境にも強い。そのため、院内施設や医療機器などに定着し易く、院内感染の原因となりやすい。さらに、本菌は薬剤耐性獲得能が非常に高く、近年世界中の医療機関で、多剤に耐性を獲得した multi-drug resistant *Acinetobacter* (MDRA) が急速に拡がり、問題となっている。欧米に比べると、日本国内でのMDRAの検出はまだ稀であるが、国際化の進む昨今、いつ大規模なアウトブレイクが起こっても不思議ではない。国内外での、*A. baumannii* の研究の多くは、薬剤耐性に関するものが大半であり、薬剤耐性以外の病原性の理解は非常に乏しい。*A. baumannii* は通常は無害であるが、易感染宿主や人工呼吸器などの医療機器を装着した患者において、肺炎や尿路感染症、敗血症などを引き起こし、死亡率も高い。易感染宿主において病態を引き起こすことから、宿主免疫細胞との相互作用が重要であると考えられる。細胞外増殖菌への感染防御においては、好中球が中心的役割を果たすことが考えられるが、これまで *A. baumannii* と好中球の相互作用に焦点を当てた研究は数少ない。近年、好中球が新たな細胞死経路で細胞死を引き起こし、好中球細胞外トラップ(neutrophil extracellular traps: NETs)と呼ばれる網目状のトラップを形成し、効率よく細菌を補足し、不活化するという新たな生体防御機構が明らかになった。そこで、好中球の *A. baumannii* に対する応答性を、NETsに焦点を当て検討した。その結果、好中球は緑膿菌に対しては、NETs形成を介し感染防御に寄与することが示されたが、一方 *A. baumannii* に対しては、NETs形成が認められず、感染防御機構が正常に働かないため、細菌を殺菌できないことを明らかにした。

さらに詳しく、好中球と *A. baumannii* の相互作用を解析した結果、*A. baumannii* が好中球の周囲に強く接着することが観察された。また、*A. baumannii* は好中球の浸潤能を増強させ、菌自身の浸潤能も好中球に接着し、一緒に浸潤/移動することで増強することを示した。さらに、この細菌移動の分子メカニズムとして、細菌刺激により好中球からの産生が増加するIL-8が重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究から、*A. baumannii* は好中球の感染防御機構を回避し、逆に好中球をタクシーのように利用し、感染拡大を引き起こす、新規細菌移動メカニズム“Bacterial immunity taxi”の可能性が示唆された。今後、さらに詳しい *A. baumannii* と宿主細胞との相互作用を解明し、感染制御、診断/治療に繋げることを目指している。

W5-2. 真菌感染症の病態と宿主免疫の関係

福島県立医科大学感染制御学講座

仲村 究

移植に伴う免疫抑制剤の使用、強力な抗癌剤化学療法などによって、真菌感染症の臨床的重要性は増している。代

表的なものとして長期の中心静脈カテーテル使用に伴うカンジダ性菌血症、血液悪性腫瘍患者でしばしばみられるアスペルギルス症、HIV/AIDS患者でのクリプトコッカス髄膜炎などが挙げられる。病原真菌に対する宿主免疫応答については、近年、特に自然免疫領域を中心に解析が進んできた。宿主マクロファージは感染早期の免疫応答の開始に重要な役割を果たすが、それらの抗原提示細胞には病原体関連分子パターン (PAMPs) を認識するパターン認識レセプターが数多く存在し、代表的なものとしては Toll-like receptors (TLRs) や NOD-like receptors (NLRs) などがある。 *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* の保有する PAMPs が TLRs に結合することによって宿主免疫応答を活性化し、最終的に貪食細胞による病原体の排除を促進させることが明らかとなってきた。一方、真菌感染症に対する宿主感染防御においては獲得免疫の果たす役割も非常に重要である。例えば、HIV/AIDS患者においては CD4 陽性ヘルパー T 細胞の減少を来すが、これにより活性化されたヘルパー T 細胞より分泌される IFN- γ などの炎症性サイトカインが低下し、貪食細胞は十分に抗真菌活性を発揮することが出来ない。また同様に、ヘルパー T 細胞のサブセットである Th17 細胞より分泌されるサイトカインである IL-17 は好中球の活性化を促し、 *C. albicans* に対する貪食・殺菌を促進させることが知られている。このため、 *C. albicans* に対する宿主感染防御の低下は抗真菌剤使用などによる好中球数の絶対的な減少によっても引き起こされるが、HIV/AIDS患者のようなヘルパー T 細胞が減少するような病態でも引き起こされる。アスペルギルス症においては同一の原因菌による感染であっても様々な病態を呈するが、それらは宿主の病原体に対する免疫応答のバランスによって引き起こされると考えられる。即ち、宿主において炎症性反応が優位となっていればアスペルギルス感染は慢性化せずには排除されるが、抗炎症性反応が優位となっていればアスペルギルスは慢性の感染病巣を肺内に形成し、長期に渡り存続する。さらに、その抗原に感作されれば喘息様の病態となることは周知の通りである。本発表では真菌感染症の病態と宿主免疫の関係について、自験例および文献的考察を行いながら、最近の知見について述べる。

W5-3. MRSA の病原因子と抗菌薬感受性の基礎的、疫学的解析

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

山口 哲央

黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* が長年人類の脅威として存在し続けられる理由としてはその病原性と薬剤耐性が挙げられる。プロテイン A やコアグラーゼをはじめ、ヘモリジン、ロイコシジン、エンテロトキシン、毒素性ショック症候群毒素 (TSST-1)、表皮剥奪毒素など多彩な病原因子を産生することで病原性を発揮し、さらに人類の抗菌薬開発に抵抗するかのよう β ラクタマーゼ産生菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、バンコマ

イシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) などの多くの耐性菌を出現させてきた。近年では市中で健康人に感染する市中感染型 MRSA (CA-MRSA) や家畜由来の家畜関連 MRSA が問題となっている。手を変え品を変え姿を変えて対抗してくる黄色ブドウ球菌に対し、我々人類も対策を練る必要がある。MRSA が産生する毒素は病状を反映することも多い。小児科領域におけるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群や膿痂疹から分離される MRSA は多くが表皮剥奪毒素産生株である。PVL 産生菌は皮膚軟部組織感染症では皮下膿瘍などの深部膿瘍を形成するという特徴がある一方で、重症肺炎や敗血症などを引き起こすこともある。 α -toxin や phenol-soluble modulins (PSMs) は多くのクローンが産生するが、病原性の高い CA-MRSA では産生量が増えていることが明らかとなってきている。わが国特有の問題としては、TSST-1 産生 CA-MRSA 株が多く検出される。敗血症マウスモデルを用いて検討すると、このクローンを感染させたマウスは致死率が高く、 α -toxin や PSMs, TSST-1 など毒素の産生量も増加している。重症例も報告されており、注意が必要である。また、重症感染例ではコアグラーゼが重要な役割を果たしている可能性がある。肺炎マウスモデルでは肺内においてコアグラーゼの産生と菌の凝集を確認することができるが、菌血症においてもバイオフィーム形成に MRSA が産生するコアグラーゼの影響を示唆する知見が報告されてきている。MRSA は生体内において、様々な因子を駆使することで宿主側の防御機構から巧みに身を守っている。

MRSA 感染症が難治化するという視点において、薬剤耐性も重要な要素である。幸い、VRSA はわが国において報告がないが、バンコマイシン中等度耐性ブドウ球菌 (VISA) は検出されることがある。VISA は、抗菌薬負荷による細胞壁の肥厚が耐性を誘導していると考えられており、抗菌薬適正使用という視点で十分に議論すべき耐性菌である。ダプトマイシンは殺菌効果が高く魅力的な薬剤であるが、これも耐性化が気になる。いかに耐性化をさせずに、有効性を保ちながら使っていくかが大切である。

本セッションでは MRSA の病原性と生体側の反応、抗菌薬耐性の関係に焦点をあてる。最近の知見に加え、我々が現在行っている研究データなどを概説し、MRSA 感染症の現状と今後解決すべき問題点を明らかにしたい。

W5-4. 高度免疫不全状態における感染症の診断、予防、治療について

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科

荒岡 秀樹

高度免疫不全患者においては、通常の免疫状態では感染することが稀な微生物に感染を起こしうる。また、感染症を発症した際の症状も特徴的なことがある。さらには、抗菌薬、抗真菌薬の感受性と臨床効果に解離がみられることもある。これらは抗菌薬、宿主、微生物の関係を考えるうえで非常に興味深い点である。本ワークショップではいく

つかの実症例を取り上げながら考察していきたい。

1. 血液疾患患者における多剤耐性緑膿菌感染症 Breakpoint checkerboard plate (BC プレート) 法を参考にした薬剤併用療法は有効か。

2. 血液疾患患者における *Stenotrophomonas maltophilia* 感染症なぜ重篤な出血性肺炎を引き起こすのか。薬剤併用療法は有効か。

3. 血液疾患患者における緑色連鎖球菌感染症なぜ敗血症性ショックや ARDS (急性呼吸窮迫症候群) を引き起こすことがあるのか。

4. 血液疾患患者における侵襲性糸状菌感染症糸状菌の薬剤感受性と臨床効果の相関はあるのか。

ワークショップ 6 病院感染対策のエビデンス整理と未解決課題

司会の言葉

自治医科大学附属病院感染制御部・感染症科¹⁾、新潟大学歯学総合病院感染管理部²⁾

森澤 雄司¹⁾ 内山 正子²⁾

医療関連感染防止のための病院感染対策は、担当部署の努力のみで達成されるものではない。理想的な医療安全・患者安全を実現するには、すべての医療従事者がすべてのケアに感染防止を実践することが求められる。したがって、すべての医療従事者に対する人間工学的なアプローチによる組織安全文化の醸成こそが最も重要であるが、医療現場の多忙なスタッフを対象とする組織横断的活動であればこそ、より説得力のあるエビデンスに基づく科学的な議論こそ望ましい。一方、複雑な要素が絡み合う実際の臨床の現場において感染防止対策の効果をクリアカットに議論するのは極めて困難であり、評価の対象が明確に把握されず、噛み合わない不毛な議論に終始してしまうことも日常的に見かけるところである。また、多様な交絡因子を内在するであろうと容易に推察される医療現場にあって感染防止対策のエビデンスを普遍化することの困難もあり、定説とされるテーゼであっても疑問を差し挟むデータが発表されることがしばしばである。しかし、このワークショップでは、あえて学術的な議論を深めるため、手指衛生や隔離解除基準、病院環境整備、人工呼吸器管理のような日常診療的なテーマを取り上げ、それぞれにエビデンスの整理と未解決問題となっているポイントを現場の実践にも詳しい演者から御発表をいただくこととした。手指衛生は実践的にはどのように評価することができるのか、また、どこまで徹底しなければならないのか。接触感染予防策を適応した症例について科学的な根拠をもった隔離解除基準を示すことはできるのか。病院における環境整備を合理的に進めるためにはどのようなポイントの評価する必要があるのか。サーベイランスは医療の継続的な質改善のために実施するものであるが、十分なエビデンスを伴わないとされる従来の VAP サーベイランスを修正する手法はあるのか。科学的な議論とは、合理的な仮説を立てて、それを肯定または否定することではあるが、私たち感染防止対策担当者は一面

的な科学者ではなく、科学者の素養をもった実践家であるので、融通無碍に現場に対応する態度こそ肝要であろう。現場スタッフとの建設的な議論を積み重ねるためには、感染防止対策担当者たるもの、教条的かつ強直的な態度をとらず、いわゆる抵抗勢力とも心広くおおらかに話し合える訓練が必要であると考えている。しかし、現場スタッフからの信頼も得て、ワンランク上を目指す感染防止対策担当者にとって科学的根拠を整理しておくことももちろん重要である。このワークショップが実践者にとって有益なセッションとなることを望む。

W6-1. 手指衛生のエビデンスと今後の課題

東京慈恵会医科大学附属病院医療安全管理部感染対策室

美島 路恵, 中澤 靖

科学は日々進歩しているものの、実際の医療は人が直接行う処置によって施される事がほとんどであり、その点手指衛生が感染対策上最も重要な手技である事には変わりがない。そのエビデンスは古く、1850年頃に遡り Semmelweis が産褥熱の予防における手指衛生の重要性を唱えている。最近でも医療関連感染、MRSA 院内伝播率の低下などが手指衛生に関連しているとする多数の報告があり、その取り組みや成果が示されている。2002年には CDC から“医療現場における手指衛生のための CDC ガイドライン”が公開され、手が目に見えて汚れていなければ、石鹸と流水による手洗いより擦式アルコール製剤の使用を優先することが推奨された。2009年には WHO が“医療における WHO 手指衛生ガイドライン”を公開し、その中で手指衛生 5つの場面が示され、適切なタイミングでの手指衛生の重要性も明らかになっている。このように感染対策上、手指衛生が重要であることは医療従事者であれば周知の事実である。しかし、Semmelweis から 150年以上経過した今でも感染制御チームは手指衛生をしない医療スタッフに悩まされており、コンプライアンスの改善が現状の最優先課題となっているのではないだろうか。手指衛生が習慣化しよう行動変容させるためには長期的に様々なアプローチが必要であると考えられる。当院でも行動特性を考慮した手指衛生剤の配置、手指衛生のエビデンスの講義、ロールプレイによる実際の臨床場面での教育などに加え、個人別の使用量や遵守率調査データのフィードバック等を実施している。さらに、以上の様なスタッフ個人を標的にした取り組みに加え、特に最近では病棟というチームの組織風土改善のアプローチを行っており、それは病棟毎に医師、看護師、薬剤師で編成した病棟 ICT を立ち上げ、手指衛生を目標とした改善活動を行うとともに、その改善の具体的な手法にクロスモニタリングやスピークアップ等のノンテクニカルスキルを活用してチームで手指衛生遵守率を向上する活動を実施している。これらの取り組みにより、7年前と比較すると手指衛生指数が (1患者あたり1日使用回数)5倍増加し、MRSA 院内発生率は 1/3 に低下した。しかし、迎えつつある抗菌薬の効かない時代に対処するに

は、極めて高い手指衛生遵守状況が求められると考えている。手荒れの問題や職種間格差など当院でも未だ課題は山積しており、本シンポジウムで再考するチャンスとしたい。

W6-2. 隔離解除基準

帝京大学医学部附属病院感染制御部

松永 直久

感染症患者や多剤耐性菌検出患者のなかには個室管理が望ましい事例が存在する。「隔離」という言葉が一般的に用いられており、患者を「隔離する」ところについては、特段の意識をせずに日常の業務の一環として捉えている医療従事者も多い。しかし、「隔離」は患者を個室に閉じ込めるという観点で見れば、患者にとっては大きな問題となりうる。また、医療の質や安全、患者の満足度や精神面への影響という側面からも、「隔離」するだけの有益性があるかについて、本来はしっかりと意識しなければならない。

水痘や麻疹では空気予防策、インフルエンザでは飛沫予防策、*Clostridium difficile* 感染症では接触予防策といった感染経路別予防策の一環として個室管理を行うのが理想とされている。ここで挙げたのは主に急性疾患であるが、一方で、多剤耐性菌の場合には保菌が長期にわたることが考えられ、まずはどのような患者で個室管理を行うべきか、個室管理をした患者ではいつ個室管理を解除するか、といったことを慎重に検討する必要がある。実際の管理方法については、急性期病院間でも様々であり、急性期病院と長期療養型施設とでも違いが出てくる。

接触予防策の解除基準については、2006年の医療環境における多剤耐性菌管理のためのCDCガイドラインにある、一般的に「数週間抗菌治療を受けていない患者において、1~2週間以上の経過で対象となる多剤耐性菌の監視培養が3回以上繰り返して陰性であれば接触予防策を中止するのが妥当である」という記述に準じている施設も多い。一方で、陰性化確認後でも、抗菌薬投与によって再度多剤耐性菌が検出されることもある。2007年の隔離予防のためのCDCガイドラインでは「多剤耐性菌の保菌者は生涯保菌するものと想定し、それに従って管理するのが賢明であろう」と記載されている。また、2015年に英国で出されている多剤耐性グラム陰性桿菌に対する感染管理に関する推奨では、「多剤耐性グラム陰性桿菌の検出患者の場合、入院中は可能な限り個室管理を含めた接触予防策を継続するのが望ましい」との記載もある。

この講演では、特に多剤耐性菌の隔離解除に関するエビデンスについて整理し、未解決となっている課題の現実的な対応についてフロアとともに検討していきたい。

W6-3. 医療環境整備のエビデンスと問題点

自治医科大学医学部感染免疫学講座

笹原 鉄平

医療施設における感染対策において、環境整備は重要なテーマの一つと考えられる。環境整備には、基本となる日常清掃に始まり、空気や水の管理に到るまで、幅広いテーマが含まれている。環境表面には様々な病原微生物が存在

しているものの、これらの汚染については、これまで医療関連感染の直接原因としては重視されてこなかった。医療関連感染の多くは、医療従事者の手指を介して発生すると考えられているため、環境整備についても手指と関連する高頻度接触面を除いて、日常的な消毒処理などによる管理は推奨されていない。しかしながら、現状では「床や壁面は感染源にならないので、汚染されていても問題ない」という誤解が生じかねない点に注意すべきである。確かに、現在のところ床や壁などの環境表面の微生物汚染が患者へ影響するどうかは十分に検討されていない。しかしながら、最近では病原微生物による環境汚染そのものの存在が、医療関連感染のリスクとなりうるという報告が数多く見られるようになった。特に、多剤耐性グラム陰性桿菌や、*Clostridium difficile*、*Bacillus cereus*などの芽胞形成菌による汚染は、感染対策の大きな問題となりつつある。その一方で、環境整備には多大なコストが必要であるため、すべてを万全に実施することは不可能である。したがって、何をどこまで実施するかが重要となるが、医療施設の環境整備に関する研究は限られており、何を実施すべきか不明な点も多い。例えば、日常的に使用する医療器具、診察ユニット、リネン、共同トイレ、ユーティリティ(汚物処理室)、空調設備、製氷機の管理などについては、多くの感染対策担当者が疑問に思っているにも関わらず、科学的な検討はほとんど行われていない。本セッションでは、環境整備に関するエビデンスと、現場の医療スタッフに直接関わる問題点について論じる。

W6-4. 病院感染対策のエビデンス整理と未解決課題—VAP (ventilator-associated pneumonia) vs. VAE (ventilator-associated events)—

山陽学園大学看護学部

渡邊都貴子

VAEサーベイランスの定義は、これまでのVAPサーベイランスの定義について問題として挙げられた、人工呼吸器の装着による有害事象としてVAPだけに焦点を当てていること、VAPサーベイランスの定義は、主観的な要素(例えば喀痰の性状などの判定は人によって違いがあるなど)を含んでおり、また胸部レントゲンの読影も医師によって差があり、施設間の比較をするデータとしては信頼性に欠けるという問題点を修正したとされる。定義は、客観的、流線的(合理的)であり、また電子媒体での情報収集ができる可能性がある。さらに肺炎だけでなく、人工呼吸器を装着した成人の広範囲におよぶ状態や合併症を見つけることができるように構築されている。サーベイランスの方法論としては、やや複雑な決まりが多く、今までのサーベイランスには無い基準であるために混乱を招くが、一度理解してしまえば基準通りに進めることができるので比較的容易であり、また最初の判定基準であるVAC (ventilator-associated conditions)の判定後の情報はwindow periodの最大でも5日間のデータを採用するのみであり、集める情報も少なくてもよい。しかしながら、最初の

VAE (つまり VAC) の検出が、FiO₂ および PEEP の一定の安定期の後の一定量の上昇 (つまり酸素化悪化) によって決定することについて、各施設の方針によって違うこと、また、医師個人の方針によって違うため、そのことだけで VAC の判定がなされることについて信頼性という点から懸念され、また、これまでの研究から、従来の VAP サーベイランスで判定された VAP 事例と、VAE サーベイランスの VAP 事例が一致しないことなどの問題点が挙げられた。さらに、感染とは関係がない事象を感染管理者がとらえて何に活用できるのかという疑問も生じた。一方では、VAE サーベイランスにより、クリティカルな領域での治療やケアの質の改善と評価のためには有用なサーベイランスであるとする文献が多い。また、VAC 以降の判定基準である IVAC (infection-related ventilator associated complications), PVAP (possible VAP) は、感染に関することであり、感染制御部門の介入が必要である。今回、このワークショップでは、様々な文献から VAE サーベイランスの疫学、問題点、有用性、感染制御部門の VAE サーベイランスへの介入について述べる。

スポンサードワークショップ 腸内フローラと内科疾患 司会の言葉

筑波大学医学医療系¹⁾、慶應義塾大学医学部感染症学教室²⁾

人見 重美¹⁾ 岩田 敏²⁾

私達の身体には、膨大な量の微生物が共生しており、その数は私達の身体を構成する細胞の数をはるかに超えている。最も豊富に存在するのは消化管内で、多種多様な微生物がお互いにバランスを保ちながら、腸内フローラを形成している。これらの微生物は様々な代謝活動を行っており、腸管内で生じたそれらの代謝産物の微妙なバランスが、私達の身体に何らかの影響を与えうることは、容易に想像できる。腸内フローラは一つの内分泌器官のようなもの、という考えもある。

従来の培養法による腸内フローラの解析では、微生物の種類が極めて多種多様なこと、一部の微生物は培養困難なこと、などの問題があった。しかし、近年の分子生物学的手法の発達は、これらの問題点のいくつかを克服し、研究が次ステージに進むことに大きく貢献している。

本セミナーでは、腸内フローラと内科疾患の関わりについて、最新の情報をご講演いただく。従来の「腸管感染症」の発想とは異なった視点から、腸内フローラを理解する一助にさせていただけると幸甚である。

SW-1. 腸内フローラと内科疾患

杏林大学医学部感染症学

神谷 茂

腸管内には種類にして 500 以上、数にして 100 兆以上の極めて多様な細菌が腸内常在細菌叢 (フローラまたはマイクロバイオータ) を形成している。腸内フローラは宿主と共生 (symbiosis) しながら、エネルギー産生、物質代謝、感染制御、免疫活性化、発癌などに密接に関連する。腸内フ

ローラの解析法として従来の培養法に加え、分子遺伝学的手法および情報解析技術を駆使した 16S リボソーム RNA 遺伝子解析法やメタゲノム解析法が開発された。これらの解析法により、これまで十分解明されなかった腸内フローラの生体との関わりが明らかとなってきた。これまでに報告されていた腸内フローラと腸管感染症や炎症性腸疾患との関連性については、腸内フローラの攪乱に基づく dysbiosis (ディスビオーシス) が上記疾患の発症基盤となることが明らかにされた。加えて、腸内フローラと肥満および生活習慣病 (糖尿病、動脈硬化症など)、大腸癌、肝疾患 (肝臓、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) など)、アレルギー疾患 (アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど)、精神神経疾患 (多発性硬化症、自閉症、パーキンソン氏病など)、婦人科疾患 (流産・早産、細菌性膣炎など) などの関連性を示す報告が相次いで発表され、科学者のみならず国民からの関心が高まっている。本講演では腸内フローラのメタゲノム解析を中心とした解析法の基礎を解説するとともに、腸内フローラと健康・疾病に関する最近の報告を紹介する。加えて、再発性 *Clostridium difficile* 腸炎や炎症性腸疾患への糞便移植法の評価についても言及する。今後、腸内フローラの解析法の特徴を理解した上で、腸内フローラと健康および疾病との関連性を研究していくことが重要である。また、これらの解析法を有効に活用して、今後腸内フローラの解析が健康の維持や疾病の予防・治療に役立っていくことが期待される。

SW-2. 糞便微生物移植

慶應義塾大学医学部内科学 (消化器)

金井 隆典

近年、炎症性腸疾患の増加が著しい。なぜ、20 万年前に誕生した新人類の歴史のなかで、最近 50 年間の短期間に先進国で急速に増えてきたのか? その原因として、ヒトの共生微生物「腸内細菌」が注目されている。すなわち、人類にとって家来のような存在であった「腸内細菌」が、実は人類の健康を保持するための司令塔であることがわかってきた。「腸内細菌」は、ヒト由来の 1,000 万個以上の遺伝情報をヒトへ提供する新臓器と言われている。先進国で行われている生活様式、抗生物質の過剰使用、過衛生、食事の欧米化 (高脂肪低繊維食)、発酵食品の衰退化、ストレス、運動不足、家畜や土壌から隔絶などによって大事な腸内細菌を失ったこと、あるいは、アンバランスな共生関係となることが炎症性腸疾患を始め、過敏性腸症候群など腸疾患のみならず、肥満、自己免疫疾患、がん、精神神経疾患などを増加させているのであろう。事実、これらの疾患群では「腸内細菌」は単純化し、細菌の構成パターンが乱れていること (ディスバイオシス) が次世代シークエンサーを用いたメタゲノム解析でわかってきた。すなわち、腸内細菌は生存する消化管を越え、全身に影響を及ぼしている。最近、我々は近代化した生活様式、すなわち、抗生物質の過使用、アンバランスな食事が、マウスに脱毛を促進していることも見出している。近年、腸内細菌

の乱れを是正する目的で、健康なヒトの糞便を移植して炎症性腸疾患だけでなくさまざまな腸管以外の疾患を治療しようと糞便微生物移植治療 (Fecal microbiota transplantation; FMT) も話題になっている。本ワークショップでは、炎症性腸疾患での腸内細菌を利用したさまざまな治療にまつわる最近の話題を紹介したい。

SW-3. 腸内フローラと肥満症・糖尿病

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

入江潤一郎

近年、腸内細菌の遺伝情報および腸管内代謝産物の網羅的解析によって、食事や運動習慣などの生活習慣の変容が発症に影響する肥満症や2型糖尿病において、腸内細菌が病態形成に関与していることが明らかとなってきた。肥満およびインスリン抵抗性を有するマウスやヒトにおいては、Firmicutes 門に属する腸内細菌が多く、Bacteroidetes 門に属する細菌が少ないという偏りが認められ、また糖尿病患者では *Lactobacillus* 属の細菌や大腸菌が多いとの報告が複数なされた。またその腸内細菌を機能的観点から検討し、糖尿病患者では酪酸を産生する細菌が減っているなどの特徴が認められることも示された。したがって、肥満症や糖尿病の患者では、腸内細菌叢が健常者と比較して異なっているだけではなく、腸内細菌叢全体が有する機能も偏っていると考えられる。その腸内細菌の機能的変化が、宿主のエネルギー代謝に影響を与える機序として、短鎖脂肪酸や胆汁酸など腸管腔内の代謝産物を介する経路、および慢性炎症を介する経路が挙げられている。例えば腸管内分泌細胞が産生する GLP-1 や PYY は血糖管理の改善や減量をもたらされる腸管ホルモンであるが、これらのホルモン分泌には腸管腔内からの短鎖脂肪酸や胆汁酸などによる刺激が重要である。腸内細菌の違いが腸管内のこれらの代謝産物の量ならびに個体の腸管ホルモン応答の差異となり、耐糖能や体脂肪蓄積の違いに繋がるということが明らかとされた。また腸管バリア機能の維持にも腸内細菌は重要な役割を果たしているが、肥満症・糖尿病患者ではバリア機能の低下が認められ、そのためにエンドトキシン血症による慢性炎症を合併し、耐糖能の悪化が生じていることがモデル動物やヒトで示されている。これらの知見に基づき、腸内細菌、腸管内代謝産物、および腸管細胞を標的とした肥満症・糖尿病の治療法が模索されている。便微生物移植やプロバイオティクスは腸内細菌を、インスリン短鎖脂肪酸エステル製剤は腸管内代謝産物を、減量外科術 (bariatric surgery) は腸管細胞を標的とした代謝異常症の治療と解釈でき、実臨床において腸内細菌叢・腸管内代謝産物の変化を伴う減量効果や血糖管理の改善が示されている。また既存の治療法においても、糖尿病治療薬であるメトホルミンは糖尿病患者の腸内細菌の機能低下を回復させることが明らかとされた。さらには個人個人の腸内細菌叢の違いを踏まえて、その患者で食後高血糖を来し難い食事を予想する試みも行われている。このように、外界からのエネルギー獲得の最前線に位置する腸内細菌は、肥満症や2型糖尿病の

病態に大きな影響を与えていると考えられ、腸内細菌叢に注目した新たなエネルギー代謝異常症の治療法の開発が期待される。

クローズアップ・トピックス

ベクター媒介感染症の脅威—ダニ媒介性脳炎、デング熱死亡例の検討—

はじめの言葉 (司会者の言葉)

国立感染症研究所ウイルス第一部

西條 政幸

ベクター媒介感染症、中でも節足動物媒介性ウイルス感染症は、最近とても注目を集めている。その例として、2011年に中国で初めて新規ウイルス性感染症として報告された重症熱性血小板減少症候群 (SFTS, マダニ媒介性ブニヤウイルス感染症) が、2013年1月に日本でも流行していることが明らかにされたこと、2013年および2014年に東京を中心に国内感染事例としての蚊媒介性デング熱が流行したこと、そして、近年アメリカ大陸でチクングニア熱やジカウイルス感染症の大規模流行が発生したこと、女性が妊娠中にジカウイルスに感染すると胎内感染により生まれた新生児が先天性ジカウイルス感染症に罹患することが明らかにされたこと、等が挙げられる。ダニ媒介性脳炎 (TBE) はフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される TBE ウイルスによる感染症で、ユーラシア大陸 (シベリアからヨーロッパまで) で流行している重症感染症である。日本では1993年に北海道南部 (現、北斗市) で1名の患者発生が報告されているのみであった。そのような中、2016年7月に札幌市在住の方が TBE で亡くなられた。

デング熱は TBE と同様にフラビウイルス科フラビウイルス属に分類される蚊媒介性デングウイルス (血清型1~4型) による感染症で、世界中の熱帯・亜熱帯地域で流行している。多くは発熱、発疹、関節痛等のいわゆる感染性症状が出現して回復することから良性発熱性疾患と考えられるが、中には頻度は低いものの重症感染症 (デング出血熱、デングショック症候群) に至り死亡することがある。2016年7月にフィリピンから帰国された方が重症デングウイルス感染症で亡くなられた。

日本で流行している節足動物媒介性感染症は、現在のところ SFTS, TBE, 日本脳炎 (フラビウイルス科フラビウイルス属に分類される日本脳炎ウイルスによる感染症) である。これらの節足動物媒介ウイルス感染症は撲滅することはできない。また、私たちは、2013年、2014年に経験した国内感染によるデング熱流行が、今後も起こりうる環境にて生活していることを認識する必要がある。このリスクからも逃れることはできないのである。チクングニア熱やジカウイルス感染症も、日本で土着し、毎年夏になると流行するようになるわけではないが、散発的に、かつ、地域限定的に夏になると日本でも流行するリスクがある。本カンファレンスを通じて、日本において流行している、または、一時的ではあるものの流行するリスクのある蚊またはマダニが媒介するウイルス感染症に関する最近の知見に

について、改めて皆さんとともに学び、診療、患者の治療、流行予防に役立つカンファレンスとなるよう司会者として努力したいと思う。

1. ダニ媒介性脳炎—日本に常在する感染症として—

北海道大学大学院獣医学研究科公衆衛生学教室

好井健太郎

ダニ媒介性脳炎ウイルス (TBEV) は、フラビウイルス科フラビウイルス属に属する人獣共通感染症の原因ウイルスで、自然界ではマダニによって媒介される。TBEV はマダニの中で、経齢間伝達及び経卵巣伝達することが知られており、即ちマダニの中で世代を超えて長期間ウイルスが維持されることが可能である。野鼠や鹿等の野生動物とマダニの間で感染環が維持されているが、感染マダニの吸血により家畜動物や人を含めた幅広い動物種に感染する。一般に家畜動物では感染しても無症状であるが、生乳を介した人への感染がヨーロッパで報告されている。また人が感染した場合、多くは無症状であるが、発症した場合、重篤化して致死率の高い脳炎を引き起こす可能性が高く、回復後も後遺症が残る事が多い。

ダニ媒介性脳炎 (TBE) はユーラシア大陸の広域で発生しており、年間1万人前後の患者が発生していて、患者報告地域も拡大している。主な媒介マダニは *Ixodes* 属のマダニで、その生息地域と患者発生地域には相関があるが、近年は韓国など、*Ixodes* 属のマダニが生息しない地域においても TBEV の感染の報告がある。TBEV は遺伝子性状から、中央ヨーロッパ型、シベリア型、極東型の3つのサブタイプに分類される。極東ロシア及び中国においては、極東型 TBEV の患者が発生しており、極東ロシアにおける患者の致死率は30%に上るとの報告もある。

日本においては、1990年代前半まで TBEV は存在しないと考えられてきたが、1993年に北海道南部の上磯町(現北斗市)において、国内初の TBE 患者が発生した。この患者は海外渡航歴も無いことから、国内における感染が疑われた。その後の我々の調査により同地域の哺乳動物やマダニから極東型 TBEV が分離され、TBEV の流行巣が存在することが示された。

その後、20年以上 TBE 患者の発生の報告はなかったが、我々は TBEV 感染に対する診断系を確立し、継続的な疫学調査を実施して来た所、患者発生地域において TBEV の流行巣は存続しており、道央から道南地域にも広く分布している可能性を示している。また北海道以外においても、野生動物を対象とした血清疫学調査により、TBEV もしくは近縁のダニ媒介性フラビウイルスの感染を疑われる事例が示されている。我々の研究により、日本に常在している TBEV は哺乳動物への感染・適応時に生じる変異により、病原性が大きく上昇する事を示しており、同様の変異が脳炎患者から分離された TBEV に見られる事例が少なからず報告されているため、予断を持たずに継続的な調査を行い注視する必要がある。

本年8月に23年ぶり2例目となる TBE の国内患者発

生が報告されたが、本発表では TBE の国内外における発生状況とともに、我々が行ってきた診断法や病態発現機序に関する最近の研究を紹介し、TBE 流行に関する課題を考察したい。

2. 不帰の転帰をとったダニ媒介脳炎の臨床像

市立札幌病院神経内科

田島 康敬

ダニ媒介脳炎は本邦において1993年、北海道道南地区において初めて発生が報告されて以降報告はない。今回我々は札幌市近郊で発生したダニ媒介脳炎について、神経学的兆候を主体に臨床像を報告する。本例は臨床的に脳死と考えられる状態に移行し、病理解剖が行われた。

【症例】44歳男性。

【主訴】両下肢のしびれと脱力、歩行障害。

【現病歴】X年7月14日札幌市近郊でやぶの中に入り左腹部をダニに刺された。15日近医を受診し同部位を切除し、アモキシシリンが投与された。特変はなかったが、22日より腹部から大腿部にかけての違和感が出現した。23日より38°Cの発熱、関節痛、筋肉痛が出現し25日当科を初診し入院となった。

【理学的所見】体温37.6°C、血圧148/98mmHg、脈拍98回/分：整左腹部に切除痕を認めた。

血液学的検査ではWBC 8,900/ μ L、RBC 560x10⁴/ μ L、CRP<0.1mg/dL、その他の検査所見にも特記事項はなかった。神経学的には意識清明で項部硬直を認めなかった。脳神経系、小脳系に特記事項なし。上肢に所見なく、下肢には左側で徒手筋力検査3/5の脱力と筋緊張低下左膝蓋腱反射低下、アキレス腱反射消失を認めた。病的反射は陰性であった。両下肢遠位側優位にしびれ感、排尿がやや鈍い感覚を自覚した。電気生理学的には末梢神経伝導速度に異常を認めず、左後脛骨神経刺激でF波が導出されなかった。以上の所見から下部胸腰髄病変を疑いMRIを実施したところ、矢状断では脊髓下端より頭側に伸びるT2高信号病変を認めた。軸位断では脊髓前角が高信号であった。脊髓の造影効果は認めなかったが、一部に馬尾の造影効果が疑われた。脳CTでは特記事項を認めなかった。髄液検査では細胞数339/ μ L(多核球121単核球216)、蛋白230mg/dL、糖47mg/dLであった。髄液細胞診は陰性であり、培養検査も陰性であった。

これらの臨床症状とダニ刺咬の契機からライム病による脊髓神経根炎を疑い、セフトリアキソン2g/日とステロイドパルス治療を開始した。入院翌日には両下肢の弛緩性麻痺が進行し、腱反射低下が進行した。同日の脊髓MRIではTh3までのT2高信号病変を認めた。入院2日後に呼吸筋障害による急速な呼吸不全状態となり人工呼吸器を装着した。意識障害はなかったが、頸筋、顔面筋の脱力を認めた。四肢腱反射は消失した。免疫介在性末梢神経障害を疑い、血漿交換療法を実施した。しかしながら症状の改善は得られず、入院3日後には全身性けいれんを生じた。脳MRIでは基底核視床、脳幹を対称性に巻き込むFLAIR,T

2 高信号病変を認めた。ガンマグロブリン大量投与を追加したが、脳腫脹の急速な進行を認め、入院第10病日に臨床的に脳死と考えられる状態に移行した。経過中にボレリア抗体は陰性であったがフラビウイルス抗体価の上昇が確認された。

3. 症例デング熱

新潟市民病院救急科

吉田 暁

【症例】30代女性。

【既往歴】気管支喘息、蕁麻疹。

【家族歴】7年前、弟がデング熱で死亡。

【現病歴】フィリピン出身の方で、結婚後は日本に在住していた。受診2週間前にフィリピンに帰省。受診5日前より倦怠感と腹部症状が出現。受診3日前に現地の医療機関を受診し、アセトアミノフェンを処方され経過観察された。受診前日の夕方に日本に帰国。翌日に倦怠感、腹痛、嘔吐症状を主訴に医療機関を受診。全身状態が悪いため当院への受診をすすめられ、家族にかかえられて、当院急患外来を受診した。急患外来受診時に黒色吐血もみられた。

【入院時現症】バイタルサインBP測定不能、HR 100/min、RR 20/min、SpO₂ 92% (room air)、BT 36.2℃。意識状態GCSE3V4M6。一見して全身状態は不良。眼瞼結膜に貧血や黄疸を認めず。口腔内に黒色吐血痕あり。胸腹部に明らかな異常なし。四肢体幹部の皮膚には点状から斑状の紫斑散在。

【経過】循環動態が不安定であり、病態としては敗血症性ショックならびに消化管出血からの循環血漿量減少性ショックを考へて、細胞外液負荷を施行。反応乏しくノルアドレナリンを開始。相対的副腎不全合併も考慮し、ヒドロコルチゾンも併用した。以上の治療にも反応が乏しく、血圧が全く測定できない状況が持続。循環動態不安定であることより、気管内挿管を施行し人工呼吸管理とした。また、急性腎障害、肝障害ならびにDICと多臓器不全の状態であった。循環動態維持ならびに凝固異常を補正するため、大量輸液を継続しつつ、新鮮凍結血漿ならびに血小板輸血を行った。第2病日、腎障害が悪化し無尿であることより、CHDFを導入。その後も、輸液や輸血を行わないと循環動態が維持できない状況が持続した。同時に、胃管や鼻腔からの出血もみられた。第4病日にデング熱の診断が確定。第5病日に血漿交換施行。同日瞳孔散大みられ、頭部CTでは脳浮腫を認めた。第6病日、循環動態悪化が悪化し、死亡確認した。

【考察】デング熱は、蚊を媒介するウイルス性感染症である。病態としては、比較的軽症のデング熱と重篤なデング出血熱がある。本症例は、重篤な血小板減少ならびに血管透過性亢進（血管内皮障害）による循環不全をはじめとした多臓器不全が主病態と考えられ、デングショック症候群を呈したデング出血熱と考えられた。本例の脳病変の進行に関して、会員各位のご意見も賜りたい。

小児用キノロン薬適正使用推進委員会報告

キノロン薬の小児使用に関するアンケートの結果報告

旭川厚生病院小児科

坂田 宏

小児用キノロン薬適正使用推進委員会は、小児科領域においてキノロン薬が適正に使用されることを監視、推進することを目的とし活動している。本アンケートは、その事業の一環として、キノロン薬の小児使用に関する現状を確認することを目的に実施したものである。

【方法】アンケートは、2016年4月から5月に全国の3,080施設を対象にアンケート調査を郵送し、郵送の返信にて回収する方法で行った。対象施設は、全ての大学と病院を500施設、診療所を2,500施設とし、各施設の第一標榜科より、内科を30%（呼吸器科3%を含む）、耳鼻咽喉科を20%、小児科を20%、皮膚科を20%、その他の診療科を10%となるように外部機関へ委託し、約95,000件の医師データベースから電子的にランダム抽出した。アンケートは、1. 回答者の背景、2. キノロン薬の採用状況、3. 小児へのキノロン薬の処方状況、4. キノロン薬の適正使用情報の収集についての4項目について確認する内容とした。

【結果】回答は944名から回収され、回収率は31.5%であった。944名中863名（91.4%）は、日本化学療法学会や日本感染症学会に所属しない非専門医からの回答であった。このうち、「小児にキノロン薬を処方している」は、445名（47.1%）で、「処方する最低年齢」は、11歳未満が111名（24.9%）、21歳が159名（35.7%）、32歳が41名（9.2%）、43歳が44名（9.8%）、54歳が6名（1.3%）、65歳が9名（2.0%）、76歳が8名（1.8%）、小学生33名（7.4%）、中学生が25名（5.6%）、未記入が8名であった。「主に処方する疾患」（複数回答可）は、1. 咽喉頭炎が27名（6.1%）、2. 扁桃炎35名（7.9%）、3. 気管支炎96名（21.6%）、4. 肺炎が249名（56.0%）、5. 中耳炎244名（54.8%）、6. 副鼻腔炎71名（16.0%）、7. 膀胱炎23名（5.1%）、8. 腎盂腎炎25名（5.6%）、9. 感染性腸炎23名（5.2%）、10. 皮膚感染症25名（5.6%）、11. その他18名（4.0%）であり、半数以上が肺炎や中耳炎に投与していた。現在集計中であり、当日はデータを更新して発表する。

ICD講習会 医療機関におけるインフルエンザのアウトブレイクを如何に予防するか

1. インフルエンザの最近の動向（疫学）

新潟大学新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学

齋藤 玲子

インフルエンザは毎年1～2月ごろに流行ピークがあり、その時期に院内感染や施設内感染が問題となる。本セッションでは、1) 薬剤耐性インフルエンザの院内感染、2) 院内アウトブレイク時のウイルス遺伝子解析、3) 小児におけるウイルス排泄期間について概説したい。

2015～16年シーズンに、院内感染と思われるオセルタ

ミビル耐性 A/H1N1pdm09 の症例がみられた。A/H1N1pdm09 では、ウイルスノイラミニダーゼ 275 位の 1 アミノ酸変異 (H275Y) が起こるとオセルタミビル・ペラミビル耐性となることが知られている。一般的に、薬剤を投与すると数~10% 程度の症例に H275Y 変異株が出現するといわれているが、近年増えてきているのが、薬剤投与に関係なく人から人へと伝播する市中感染例である。N 病院に入院中の患者が A 型インフルエンザを発症したため、同室の患者に対してオセルタミビルの予防投与を開始したものの、二日後に同室者が発熱し A 型陽性と判定された。ペラミビルの治療に切り替えたところ、約 1 日で解熱した。この同室者の発症時のインフルエンザウイルスは、H275Y 変異を持つオセルタミビル・ペラミビル耐性ウイルスであった。発端者から耐性ウイルスが同室者に伝播したのか、それとも予防投与により耐性ウイルスが出現したのか不明であった。今回の症例では、経過の遷延はみられず重症化もなかったが、A/H1N1pdm09 流行時には耐性ウイルスの出現に常に注意する必要がある (Hibino *et al.*, *Virus Genes*, in press 一般演題 154 として本学会で発表)。

10 年ほど前に調査したインフルエンザの院内感染事例では、医療従事者と患者双方が罹患した院内アウトブレイクとなった。医療従事者と患者の罹患率はそれぞれ 6% であった。流行期間中、2 回にわたり流行が見られ、どちらも A/H3N2 による感染であった。それぞれの流行内でのウイルス HA 遺伝子はほぼ 100% 一致しており院内感染を裏付けた。しかし 1 回目と 2 回目のウイルス遺伝子は異なり、むしろ同時期にみられた市中株とウイルス遺伝子が一致していたため、ウイルスがその都度院内に持ち込まれたと考えられた。1 回目の発端者は医療従事者、2 回目は外泊した入院患者と考えられた (Oguma *et al.*, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011)。

医療従事者がインフルエンザを発症した場合、学校保健安全法に準じ、発症日を含めて 6 日間の勤務停止を定めている医療機関が多いようである。しかし、隔離や自宅待機の長さを決めるウイルス排泄期間について成人でのエビデンスは乏しい。われわれは、2012~2013 年シーズンにラニナミビルを投与した小児 (n=29) でのウイルス排泄を検討したところ、A/H3N2, B 型共に出席停止期間明けにウイルスが分離された例はほぼなく (0~5%)、ウイルスゲノムは 1~2 割程度陽性であり、出席停止期間は妥当であると考えられた (Kondo *et al.*, *Tohoku Journal Exp Med* 2016)。成人は、小児に比べてウイルス排泄期間が短いと考えられるが、報告が少なく今後の課題である。特に本邦ではノイラミニダーゼ阻害剤が処方されることが多く、無治療の場合とウイルス排泄期間が異なると考えられるため、諸外国でのデータをそのまま適応するわけにいかず、日本独自のデータを蓄積する必要がある。

2. 医療機関でのアウトブレイク対応事例と得られた教訓

国立感染症研究所感染症疫学センター

わが国のインフルエンザの流行は、通常 11 月下旬から 12 月上旬ごろに始まり、翌年の 1~3 月ごろに患者数がピークを迎え、4~5 月にかけて減少していくというパターンが多いが、2014/15 シーズンは、全国的に例年よりも早い時期から流行が始まった。高齢者が重症化しやすい傾向にある A 型 H3N2 が主流で、80 歳以上の高齢の死亡例を含む集団発生が全国の長期療養型施設から数多く報告され、連日テレビでは施設関係者の謝罪会見が放送された。

こうした中、ある介護老人保健施設 (以下老健) を併設する病院で、インフルエンザの集団発生 (アウトブレイク) が発生した。この病院は、内科、外科、整形外科、脳神経外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、リハビリテーション科、呼吸器科、消化器科、循環器科、婦人科、麻酔科及び精神科を有するとともに、老健、通所リハビリテーション及び訪問看護ステーション等を併設しており、約 200 床のベッド (内訳は、一般急性期病棟 57 床、地域包括ケア病棟 56 床、医療療養病棟 40 床、介護療養型医療施設 40 床) を有し、70 名ほどの入所者がいる老健を併設していた。当病院が地域医療の中核を担う病院であり、入院入所中の患者のインフルエンザ罹患数も多く社会的なインパクトも大きいことから、発生状況の正確な把握、感染拡大の原因等を検討するため当該自治体は積極的疫学調査を実施することとし、国立感染症研究所と実地疫学専門家養成コース (FETP) に対し技術的支援を要請した。

今回はこの老健を併設する病院で発生したインフルエンザアウトブレイクについて行った積極的疫学調査についてご紹介する。病院内でのインフルエンザの流行状況や感染拡大の様子、感染拡大の原因などについて、疫学的手法を用いながら調査、解析を行った。また、病院及び老健における感染予防対策の実施状況の評価については国立国際医療研究センター病院国際感染症センターのご支援、ご協力を、インフルエンザワクチンの効果の評価やウイルス株の遺伝子解析については、国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センターの協力を得た。

本調査では、高いワクチン接種率を達成していたにもかかわらず、多くの人がインフルエンザを発症したことから、ワクチン接種のみではインフルエンザ予防は不十分であることが示唆された。一方、高いワクチン接種率に加え流行初期から手指衛生やマスク着用等が徹底されていた部署では、インフルエンザ発症者は一人もいなかった。以上を勘案すると、インフルエンザの発症を予防するためには、インフルエンザワクチンの高い接種率に加え、手指衛生、咳エチケット、患者と接する際のマスク着用等の標準予防策、疑い症例や確定症例への飛沫及び接触予防策を流行初期から総合的に講じることが重要であることが示唆された。この調査結果に基づき、病院は既存の院内感染対策マニュアルを改訂し、施設全体としてインフルエンザを含めた感染症対策を実施している。

今回は老健を併設した 1 病院の調査であり、各施設によ

り状況は異なると考えられるが、一方で各施設が共通で直面する季節性インフルエンザへの感染対策の問題点や改善点が明確になったと思われる。この発表が参加された皆様の施設でのインフルエンザ対策の一助になれば幸いである。最後に、調査に多大なご協力をいただいた自治体、病院施設関係者の皆様に深謝いたします。

3. 院内サーベイランスと情報共有の重要性

国立国際医療研究センター国際感染症センター

大曲 貴夫

インフルエンザは医療機関内でもアウトブレイクを起こしうる。アウトブレイクの防止のためには、平素より職員そして患者にインフルエンザ防止のための感染対策の教育啓発を行いその実行を促すことが重要である。しかしインフルエンザは感染性が高く、市中でも罹患しうるため、実際には職員も患者も罹患することは起こる。このリスクを完全に除外することは不可能である。国内外の医療機関内でのインフルエンザのアウトブレイク事例を検討すると、インフルエンザ患者の発生情報の院内での覚知・共有およびこれに基づく対策の遅れが感染拡大からアウトブレイクにつながっていると思われる事例が多く診られる。よって院内の感染防止対策の関係者は、発生者が少数の時期にその動向を把握し、それ以上の患者数の増大につながらないよう対策を行う必要がある。

この対策として、インフルエンザ様症状を呈する患者・職員の動向を早期に補足するサーベイランスが重要である。インフルエンザは検査診断に限界があるため、検査のみで除外することはできない。またインフルエンザの検査診断で陰性の者のなかにはRSウイルス感染症等インフルエンザ同様に感染防止対策を必要とする患者が紛れ込む。よって検査診断による確定患者の拾い上げによるサーベイランスでは、有効な感染対策上につながる情報が漏れる。よって現実には、検査診断のみに頼らず患者の症状をサーベイランス定義に導入した症候群サーベイランスが重要である。

症候群サーベイランスを行い、院内における個別や少数集積例の動向を早期に感知する。この段階で事例の情報を更に具体的に収集することで、感染の状況が明らかとなり、付加的な対策を打つことが出来る。加えて発生動向を院内で共有し必要時はリスクについてメッセージを発することで、職員らによる自発的な対策の強化徹底を期待することが出来る。

症候群サーベイランスは制約がある。第一にサーベイランスは基本的に情報源の多くを職員からの報告に依存するため、職員が報告を確実にを行うための組織内の仕組み作り・文化作りが重要である。症状がありながらも働き続ける職員の存在をどのように扱うかなどは現実的な課題である。第二には症例定義の決定方法である。一般にはある程度以上の発熱を報告要件の一つに挙げることが多いが、実際にはインフルエンザに罹患していても体温が37℃未満であるような事例も多く診られる。発熱を要件として入れ

る場合に定義をどのようにするかも課題である。閾値を下げることは可能であるが、当然ながら他の要件を変更せねば報告例の増加と就業制限者の増加にもつながる。これは病院に相当の負荷となる。

インフルエンザによる院内アウトブレイクが起これば、院内外への影響は甚大となる。こうならぬよう、被害を最小化するための対策が必要である。このためにインフルエンザ様患者を対象としたサーベイランスは有用である。

4. インフルエンザの院内感染対策の実際

聖マリアンナ医科大学感染症学講座

國島 広之

インフルエンザは日本では主に冬季に流行し、年間1,000万人以上が罹患する我が国最大の市中感染症のひとつであるとともに、伝播性の高い疾患であり、集団で居住する病院や施設では、しばしば発症者がみられるとともに感染拡大が見られることがある。インフルエンザの主要な伝播経路は、飛沫および間接的な接触感染である。インフルエンザは家族内感染が約10%程度にみられ、小児間では感染率が高いことが知られているとともに、手指衛生の励行は家族内感染が減らすことが報告されている。擦式アルコール手指消毒薬の励行も感染リスクを減少させるため、院内感染対策の基本である手指衛生は、インフルエンザ対策としても有用であり、日頃からの手指衛生の励行を含む呼吸器衛生/咳エチケットの推進を行う必要がある。インフルエンザワクチンは我が国の医療機関では概ね接種率が十分であるものの、ワクチン接種は当然としても例年の発症阻止効果は約40%程度である。加えて、集積事例が発生した場合は、入院患者への抗インフルエンザ薬の予防投与が検討される。そのほか、集団感染事例の発生している場合は、空調換気の確認、不要不急の面会ならびに外出の制限、病棟閉鎖などが考慮される。一方、現在のところ、加湿器、環境消毒などは、明確な臨床的な報告はないことと、症状に乏しい患者への対応や、休業規定、予防投薬の範囲やタイミングは明確なエビデンスが少なく、感染対策部門のリスクアセスメントによる判断が必要である。インフルエンザは、何れの対策も単独で感染リスクをゼロにすることは困難であることから、複数の対策を組み合わせ、機動的に危機管理を行う必要がある。

【一般演題抄録】

002. 群馬大学医学部新入生と留学生のクオンティフェロン陽性率の比較

群馬大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、群馬大学医学系研究科臨床検査医学²⁾

奈良 誠人¹⁾ 木村 孝穂²⁾ 馬渡 桃子¹⁾

小磯 博美¹⁾ 徳江 豊¹⁾ 村上 正巳²⁾

毎年約50万人の留学生を受け入れる米国では米国大学保険協会(ACHA)のガイドラインに従い結核のリスクが高い学生のスクリーニング目的でクオンティフェロン(QFT)検査を実施している。群馬大学では2009年度に医学部(医学科および保健学科)新入生と海外からの留学

生（医学部，工学部，社会情報学部）に対する結核感染スクリーニング目的の検査をツベルクリン検査に替えてQFT検査を導入した。

QFT測定はセレストイス社 QFT TB ゴールド（2009年秋より）を使用し，医学部付属病院検査部で測定した。医学部新生は4月に検査を実施し，新規の留学生に対しては10月にQFT検査を実施している。QFT陽性者には呼吸器専門医宛の紹介状を用意し，専門医による精査を推奨している。

2010年度（2009年春はQFT 2Gのため除外）から2016年度にかけて医学部新生2,027名（平均年齢19.8歳）のQFT検査を実施した。5名（0.25%）がQFT陽性でいずれも結核患者との接触歴は明確でなく，専門医による精査および年1回の胸部レントゲンで異常所見を認めていない。判定保留は13名（0.64%）で，陽性者同様に年1回の胸部レントゲン検査で異常を認めていない。留学生は2009年度より2015年度まで新規に群馬大学に入学した647名（平均年齢25歳）のQFT検査を実施した。59名（9.1%）が陽性であった。2名が既感染で治療済，2名が活動性結核，10名が潜在性結核として治療を受けた。判定保留は33名（5.1%）であった。

医療系の学生や留学生に対する結核感染のスクリーニング検査は義務付けられていないが，QFT陽性率は医学部新生0.25%に対し留学生9.1%と高値であり，医療系の学生に加えて留学生に対するQFT検査を行うことは有用であると考えられ，陽性者の経過観察の重要性が示唆された。

003. 2007年から2016年までの群馬大学医学部新生の麻疹，風疹，ムンプス，水痘抗体価陽性率の推移

群馬大学大学院医学系研究科臨床検査医学¹⁾，群馬大学医学部附属病院感染制御部²⁾

木村 孝穂¹⁾ 奈良 誠人²⁾ 馬渡 桃子²⁾
小磯 博美²⁾ 徳江 豊²⁾ 村上 正巳¹⁾

【目的】2007年の麻疹の流行を受け，2008年から13歳と18歳を対象とした麻疹・風疹ワクチン接種が5年間実施された。群馬大学医学部では2007年より医学科，保健学科の新生に麻疹，風疹，ムンプス，水痘の抗体価測定を行い，抗体価が陰性または判定保留であった学生にワクチン接種を実施している。2007年以降の麻疹，風疹，ムンプス，水痘抗体価陽性率の推移を調べ医療系の学生への感染症対策を考察する。

【方法】2007年から2016年の医学部新生2,907人の入学時の麻疹，風疹，ムンプス，水痘抗体価を測定し，抗体陽性率を調べた。

【成績】麻疹抗体陽性率は2007年の52%から急激に上昇し2009年以降2013年まで92%以上であったが2014年，2016年は90%未満であった。風疹は2008年を除き2007年から2016年まで90%以上，水痘は2007年より2016年まで92%以上であった。ムンプスは2007年の65%が最低でその後，徐々に上昇し80%前後で推移していた。

【結論】2008年から5年間実施された麻疹・風疹ワクチン接種により麻疹の抗体陽性率は急激に上昇したが2014年以降は抗体陽性率の低下が認められた。依然として麻疹，風疹，ムンプス，水痘に感受性の医療系学生が認められるので病院実習前に抗体価測定を行い，感受性者にワクチン接種を実施する必要がある。

004. 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌のスクリーニングアウトブレイク後における積極的サーベイランスの有用性—

岩手医科大学附属病院感染症対策室¹⁾，同 附属病院臨床検査部²⁾，同 医学部臨床検査医学講座³⁾

小野寺直人¹⁾³⁾ 嶋守 一恵¹⁾ 近藤 啓子¹⁾
山田 友紀²⁾ 諏訪部 章²⁾³⁾ 櫻井 滋¹⁾

【目的】本研究では，A内科及びB外科の混合病棟（当病棟）で繰り返し発生したESBL産生菌のアウトブレイク（ESBL_OB）後における積極的サーベイランス（AS）の有用性について検討した。

【方法】ESBL_OB（2014年1月及び7月～10月）後の2015年1月～12月，当病棟への入院患者を対象にESBL産生菌のスクリーニング（E-Sc）を行い，保菌者には予め設定した管理ゾーンで接触予防策を強化した。E-Sc対象は，1）3カ月以上の継続入院歴，2）介護施設への入所歴，3）排泄介助，4）経管栄養管理，5）侵襲的デバイスの挿入，6）2014年1月～10月に当病棟に入院歴がある患者とした。ASの評価は，ESBL_OBおよびAS期間におけるESBL産生菌の院内発生数/月で比較した。また，1）～6）の項目について，ESBL産生菌の保菌群と非保菌群に関してオッズ比を求め，Fisher's exact testを用いた有意差検定（有意水準：p<0.05）から要因分析を行った。

【結果】E-Sc対象者はA内科で78名，B外科で61名であった。その内，陽性患者はそれぞれ9名（11.5%），4名（6.5%）であった。ESBL_OB期間における院内発生ESBL産生菌は4.2名/月であったが，AS期間には検出されなかった。なお，ESBL産生菌の保菌の要因は，A内科において介護施設への入所歴（オッズ比OR：6.4，p=0.013），経管栄養管理（OR：5.9，p=0.028）などで有意に高かった。

【結論】本研究では，ESBL_OB後におけるESBL産生菌対策を目的としたASの有用性が示唆された。

005. ICU入室患者における積極的鼻腔監視培養の解析

山形県立中央病院感染症内科・感染管理室¹⁾，同 感染管理室²⁾

阿部 修一¹⁾ 森谷 和則²⁾

【背景】当院集中治療室（ICU）では薬剤耐性菌を早期に発見し，より適切な感染対策を実施するために，入室患者を対象とする積極的鼻腔監視培養を実施している。

【目的】ICU入室患者の積極的鼻腔監視培養における細菌の分離状況を検討する。

【方法】平成27年6月1日から平成28年3月31日までの間，当院ICUに入室した全患者を対象として，感染症の有無にかかわらず入室時に鼻腔監視培養を実施した。翌週

以降も引き続き ICU に入室した場合、在室中は定期的に週 1 回鼻腔監視培養を実施した。

【成績】積極的鼻腔監視培養の対象患者は 247 名（のべ 339 名）であった。分離された菌株総数は 470 株（入室時 323 株、翌週以降 147 株）であった。培養陰性は 61 件（入室時 52 件、翌週以降 9 件）であった。入室時の分離菌の内訳は、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)113 株(30.1%)、コリネバクテリウム 88 株 (23.5%)、MSSA 35 株 (9.3%)、緑膿菌 3 株 (0.8%)、カンジダ 23 株 (6.1%)、ステノトロフォモナス 4 株 (1.1%)、アシネトバクター 1 株 (0.3%) であった。一方、翌週以降の分離菌を見ると、緑膿菌が 19 株 (12.2%)、カンジダが 28 株 (17.9%)、ステノトロフォモナス 7 株 (4.5%)、アシネトバクター 5 株 (3.2%) と増加していた。

【結論】ICU に入室するほとんどの患者には抗菌薬が投与されており、在室 1 週間で鼻腔の細菌叢が変化することが示唆された。

（非学会員共同研究者：辻本雄太，長谷川佑介）

006. 当院での結核接触者検診の現状と評価についての検討

東京医科大学病院感染制御部感染症科¹⁾，東京医科大学医学部微生物学講座²⁾

渡邊 秀裕¹⁾ 渡邊 裕介¹⁾ 今井 一男¹⁾
月森 彩加¹⁾ 芳賀 吉輝¹⁾ 福島 慎二¹⁾
佐藤 昭裕¹⁾ 中村 造¹⁾ 松本 哲哉²⁾

【背景・目的】本邦の結核罹患率は 15.4 であり依然として高い。東京都は 21.2 であり特に当院の所在地である新宿区は 48.5 と非常に高い。このため結核病床を有しない当院においても結核が判明する例が少なくない。

【対象と方法】2013 年から 2016 年まで医療従事者の結核接触者検診該当者として検査依頼通知をした 236 名を後方視野的に検討した。

【結果】20 エピソード，医師 87 名，看護師 123 名，放射線技師 13 名，臨床工学士 2 名，医療事務 3 名，理学療法 2 名，言語療法士 2 名，栄養士 1 名，学生 1 名。年度別にみると 2016 年度のみで全体 56.4% を占めた。エピソード件数は発生年別に 2013 年から順に 2，2，10，6 件。検査依頼から T-SPOT 検査を受けるまで平均期間は 2013 年から順に 19，6.6，4.2，7.4 日であった。現期間では LTBI の該当者はいなかった。

【考案】検査を受けるまでに期間は，2013 年当初は平均 19 日，最大で 55 日を要したが，2014 年以降は著明に短縮した。1 エピソードあたりの人数は平均 7 名程度であったが 2016 年では増加し平均 24 名，最大で 67 名に達した。地区の結核罹患率が高い情報を提供し意識が高まったが，防止策の検討と周知，多職種の検査時の勤務，検診の計画的実施などが必要であり費用負担の問題も考えられた。

008. 当院における最近 5 年間の MRSA 菌血症例に関する検討

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター感染制御

部¹⁾，同 中央検査部²⁾，同 泌尿器科³⁾，同 感染制御チーム⁴⁾，東京慈恵会医科大学感染制御部⁵⁾

吉川 晃司¹⁾⁴⁾ 坂本 和美²⁾⁴⁾
清田 浩³⁾⁴⁾ 堀 誠治⁵⁾

【目的】最近 5 年間の MRSA 菌血症例について後方視的に検討した。

【対象・方法】2011 年 4 月～2015 年に MRSA 菌血症と診断された 32 例について発生動向，臨床的特徴，菌血症管理，治療状況，予後を調べた。

【結果・考察】症例数は 2011～12 年（前期）年 10～12 例から 2013 年以降（後期）年 3～4 例に減少し，感染制御部・ICT 介入率が前期 63.6% から後期 88.9% に上昇した。年齢中央値 74 歳，感染巣はカテーテル関連血流感染が 19 例 (59.4%) を占め，次が肺炎 5 例であった。MRSA 株の VCM に対する MIC は当院細菌検査室で MicroScan WalkAway 96 SI にて測定した。2014 年に VCM パネル変更後 2μg/mL 株が著減した。菌血症管理は治療開始後 2～4 日の血培採取率が未介入群では 11.1% であった。介入群でも治療開始の血培未施行例があり，更に積極的な介入が必要と思われた。初期治療薬は VCM が最多で 25 例 (80.6%) で，TEIC 4 例は腎障害等，DAP 1 例は重症例で選択されていた。VCM，TEIC 例は TDM 実施率 100% であったが，VCM 初回トラフ < 10μg/mL が 3 割弱に，TEIC 初回トラフ < 15 μg/mL が 2/3 にみられ，VCM では初期設定の再検討が，TEIC では高用量ローディングが必要と思われた。DAP 使用 7 例中 5 例が血培持続陽性による変更であったが，初期治療薬長期使用後の変更例が多く，積極的な DAP 使用が必要と思われた。LZD 使用 4 例中 3 例が MRSA 肺炎例であった。30 日死亡率は 6 例 (19.4%) で全例が前期の症例であった。予後に関する因子で有意差を認められたのは重症敗血症のみであった。

【結語】院内感染対策の推進により MRSA 菌血症例の減少を認めた。感染制御部や ICT は菌血症例の病態に応じた抗 MRSA 薬の使い分け，投与量設定に加え，治療開始後の監視についても更に積極的に介入していく必要があると考えられた。

（非学会員共同研究者：出雲正治，松澤真由子）

009. ダプトマイシンが奏功したペニシリン高度耐性 α 連鎖球菌による感染性心内膜炎の 1 例

聖路加国際病院内科¹⁾，同 感染症科²⁾

蟹江 崇芳¹⁾ 松尾 貴公²⁾ 櫻井 亜樹²⁾
森 信好²⁾ 古川 恵一²⁾

【症例】35 歳女性。

【主訴】発熱・頭痛。

【既往歴】再発性副鼻腔炎。

【現病歴】来院 12 日前より 38℃ 台の発熱と頭痛が出現し，来院 10 日前に耳鼻科を受診した。AMPC/CVA 内服したが改善せず当院内科を受診した。

【入院時身体所見】意識清明，体温 37.8℃，血圧 98/53 mmHg，脈拍 89/分・整。眼瞼結膜・口腔粘膜に出血斑あ

り、第3肋間胸骨左縁と心尖部に収縮期雑音あり、右下腹部・心窩部圧痛あり、左耳介・大腿に径1~2mm紅斑あり。

【検査所見】WBC 10,800/ μ L, Cr 0.59mg/dL, CRP 10.17 mg/dL. 心エコー検査：僧帽弁前尖に長径17mmの疣贅、中等度MR. 腹部CT：上腸間膜動脈に径6mmの動脈瘤・脾梗塞、頭部MRI：右後頭葉微小脳梗塞。

【入院後経過】感染性心内膜炎+感染性動脈瘤の診断で入院日からABPC/Cloxacillin+VCM+CTRXを開始し、同日僧帽弁置換手術を施行した。血液培養で α -Streptococcusが検出されたため、第3病日にABPC+GMに変更した。その後、起病菌はStreptococcus oralis/mitisでPCG高度耐性[E-test MIC 4.0 μ g/mL]と判明した。術後Cre 4.1mg/dLと腎障害も考慮し、抗菌薬をdaptomycin (DAP) + LVFXに変更した。抗菌薬は計6週間投与した。順調に経過し腎機能も回復した。

【考察】近年ペニシリン耐性 α 連鎖球菌感染が増加し、感染性心内膜炎などで抗菌薬選択が問題になる。本症例はPCGに高度耐性のS. oralis/mitisによる感染性心内膜炎であったが、緊急弁置換手術および高用量のDAPが奏功して治癒した。

018. ポリコナゾール代謝物の測定により薬物代謝能の評価を行った1例

群馬大学医学部附属病院薬剤部¹⁾, 同 血液内科²⁾

八島 秀明¹⁾ 小川 孔幸²⁾

柳澤 邦雄²⁾ 半田 寛²⁾

【背景】ポリコナゾール (VRCZ) の有効性と安全性を担保するために、TDMが行われている。今回、静注投与開始後のVRCZトラフ濃度が低値であった症例を通して、VRCZ代謝能の評価を試みた。

【症例】47歳男性、急性骨髄性白血病、侵襲性肺アスペルギルス症。体重60kg。VRCZ静注(初日：300mg 2回/日、2日目以降：200mg 2回/日)を開始後、5日目にトラフ濃度を測定したところ、定量限界(0.2 μ g/mL)以下となった。投与量の変更はせず、12日目に再測定したトラフ濃度も0.37 μ g/mLと低値が持続していた。同日投与後2時間値を測定したところ、1.62 μ g/mLとピーク濃度は上昇していた。そこで、VRCZ代謝能の評価を目的に、代謝産物であるN-Oxide体(VNO)濃度の測定を行った。

【結果と考察】VNOのVRCZに対する測定値の比は通常I未満であるのに対し、本症例では2以上の値であったことから、トラフ濃度が低値となった原因は、VRCZ代謝能の高さに由来すると判断できた。その結果を主治医にフィードバックし、維持療法目的のVRCZは上限量の600mg 2日へ増量して治療を継続した。治療開始後3カ月時点においてアスペルギルス症の再燃はなく、TDMによる代謝能の評価が有効な治療濃度の維持に寄与し、効果をあげたものと考えられた。

020. 3シーズンにわたる成人のインフルエンザワクチン効果の検討

けいゆう病院内科¹⁾, 同 小児科²⁾, ななしまクリニック³⁾

関 由喜¹⁾ 原田 真也¹⁾

菅谷 憲夫²⁾ 小野瀬 輝³⁾

【目的】我々は2013/14シーズンから成人インフルエンザワクチン効果(Vaccine Effectiveness: 以下VE)を調査している。今回は過去3シーズンのVE、各シーズンのワクチン株・流行株の比較検討を行った。

【方法】研究期間は毎年11月1日から翌年の3月31日のインフルエンザシーズン。上記期間にインフルエンザが疑われた成人患者のインフルエンザワクチン接種歴の問診と、インフルエンザ迅速診断検査結果によりTest-Negative Case-control Designを用いてVEを算出した。

【結果と考察】2015/16シーズンの研究対象患者は610例であった。患者の年齢中央値は45歳(16歳~100歳)で男性/女性281例/329例であった。インフルエンザ迅速診断検査陽性患者(case)144例、陰性患者(control)466例だった。検査陽性患者のうちA型が91例(63.2%)、B型が53例(36.8%)だった。2015/16シーズンのVEはインフルエンザ全体(A型+B型)では44%(95%CI: 13.6 to 63.7)でA型に対するVEは49.1%(95%CI: 13.9 to 69.9)、B型に対するVEは33.8%(-25 to 64.8)だった。65歳以下ではインフルエンザ全体に対するVEは52.9%(20 to 72.3)、A型に対するVE55.5%(14.8 to 76.8)、B型に対するVE46.8%(-13 to 75)とVEが上昇した。日本における研究期間内での流行の中心はA/H1N1/09でありA型のワクチン効果はA/H1N1/09に対するワクチン効果と考えられた。2013/14シーズンは流行ウイルスがA/H1N1/09であり十分なVEが認められたが2014/15シーズンはA/H3N2の流行で、ウイルスの大きな抗原変異によりVEは大幅に低下した。2015/16シーズンは2013/14と同じA/H1N1/09の流行であったが2013/14シーズンよりもVEはわずかに低下した。また、B型へのVEも低下した。インフルエンザVEは流行の亜型により毎年変動している。A/H1N1/09は十分な効果があるが、A/H3N2は効果が低く変異があればVEはさらに低下する。シーズン中にインフルエンザVEを知ることは日常のインフルエンザ診療において非常に重要である。

021. 小児インフルエンザワクチンの効果—2015~2016年シーズン—

慶應義塾大学医学部小児科¹⁾, 慶應小児インフルエンザ研究グループ²⁾, けいゆう病院小児科³⁾, 慶應義塾大学医学部感染症学教室⁴⁾, 横浜市衛生研究所微生物検査研究課⁵⁾

新庄 正宜¹⁾²⁾³⁾ 菅谷 憲夫²⁾³⁾ 関口進一郎¹⁾²⁾

三田村敬子²⁾ 岩田 敏²⁾⁴⁾ 川上 千春²⁾⁵⁾

中尾 歩²⁾ 山口 禎夫²⁾ 吉田菜穂子²⁾

楢林 敦²⁾ 木実谷貴久²⁾ 込山 修²⁾

上牧 勇²⁾ 山田健一朗²⁾ 豊福 明和²⁾
高橋 孝雄¹⁾²⁾

【目的】迅速抗原検査を用いた test-negative case-control study により、小児への不活化インフルエンザワクチンの効果を調べた (3 年目)。

【方法】対象は例年同様、2015~16 年シーズンに、38℃ 以上の発熱で受診した小児 (生後 6 カ月~15 歳)。関東近辺の 23 医療施設において、インフルエンザ迅速抗原検査を用いて、その効果 (1-オッズ比) を計算。シーズン中にも隔週で全施設にその時点の集計結果を報告した (慶應義塾大学医学部の倫理審査承認番号 20130216)。

【成績】22 施設からの症例で解析可能。全 4,409 例、うち A 型が 1,147 例、B 型が 1,031 例、陰性 2,231 例であった。ワクチン効果は、A 型 55% (95% CI 48~61%)、AH1 型 51% (13~72%)、B 型 40% (31~49%)。A 型の年齢別では、6~11 カ月 (n=163) で 5%、1~2 歳 (n=929) で 72% (61~80%)、3~5 歳 (n=979) で 69% (59~77%)、6~12 歳 (n=1,165) で 33% (16~47%)、13~15 歳 (n=142) で 42% (-23~72%) であった。B 型でも同様に、1~13 歳に有効性を認めた。また、隔週の報告によるワクチン効果は、1 月 8 日まで (n=439) で 71% (41~85%)、年始以降約 55% で推移した。

【結論】本法によりその都度ワクチン効果を報告することが可能である。また、隔週の報告による効果は、年始以降は最終集計結果とも一致した。乳児および 13~15 歳への有効性は確認できなかった。なお、同年度の成績を、第 48 回日本小児感染症学会でも報告予定である。

022. インフルエンザワクチン 2015/16 シーズンの有害事象調査

千葉大学医学部附属病院感染制御部¹⁾、同 感染症内科²⁾、同 検査部³⁾、千葉大学真菌医学研究センター⁴⁾

猪狩 英俊¹⁾²⁾ 渡辺 正治¹⁾³⁾ 市村 康典¹⁾²⁾
櫻井 隆之¹⁾²⁾ 谷口 俊文¹⁾²⁾ 石和田稔彦¹⁾⁴⁾

【背景】2015/16 シーズン用インフルエンザワクチンは、3 価から 4 価になった。これにともないワクチン接種にともなう有害事象が多くなることが危惧された。

【方法】千葉大学医学部附属病院のインフルエンザワクチン接種者に対して有害事象の日記帳型の記録用紙を配布し、日々の有害事象の有無を接種後 7 日間に渡って記録を依頼した。これは 2009 年の新型インフルエンザワクチン接種時と同じ方法であり、両者を比較した。この研究は千葉大学大学院医学研究院の倫理審査を受けている。

【結果】接種対象者は 2,422 名であり、1,459 名から回収できた。(回収率: 59.3%) 有害事象は 1,249 名 (85.8%) から報告があった。Mild が 65.7%、Moderate が 19.2%、Severe が 0.9% であった。新型インフルエンザワクチンの有害事象は 51.8% であり、これより出現頻度は多くなった。内訳は Mild と Moderate の増加であり、Severe な有害事象は増加していなかった。局所の有害事象は 83.9% にみられ、

新型インフルエンザワクチンの 43.5% に比べ倍増していた。全身の有害事象は 25.3% であり新型インフルエンザワクチンの 23.2% と同等であった。その中で筋肉痛は 10.5% にみられ、新型インフルエンザワクチンの 5.3% より多かった。

【結論】4 価のインフルエンザワクチンの有害事象頻度は多くなっていた。多くは局所に由来するものであった。重篤な有害事象は極めて少なかった。

(非学会員共同研究者: 山崎伸吾, 藤原満里子, 井上智香子)

023. ムンプスワクチン接種率の低い新潟県十日町地域における流行性耳下腺炎のアウトブレイク

新潟県立十日町病院小児科¹⁾、東京都立小児総合医療センター²⁾、新潟大学医歯学総合研究科小児科学分野³⁾

小嶋 智子¹⁾ 相澤 悠太²⁾ 齋藤 昭彦³⁾

【背景】ムンプスワクチンはその副反応の頻度から、現在国内では定期接種のワクチンには導入されておらず、全国平均接種率は約 30% と報告されている。新潟県十日町地域は 15 歳未満の人口 (約 7,300 人) あたり年間のワクチン出荷数が 118 本であり、ワクチン接種率が全国平均と比較しても低い地域と想定される。今回、十日町地域において 2015 年に流行性耳下腺炎のアウトブレイクを認めたので報告する。

【患者発生状況】2015 年 3 月~2016 年 3 月に、耳下腺腫脹を主訴に 187 名が当院を受診した。そのうち抗体検査 (IgM) 陽性、もしくは唾液の RT-PCR 法が陽性でムンプスウイルスの感染が証明された症例は 123 例であった。123 例のうち予防接種を受けていた児は 4 例 (3%) であった。年齢の中央値は 6 歳であり、120 例 (98%) が集団保育、学童児であった。耳下腺腫脹に関しては片側が 60 例 (49%)、両側が 63 例 (51%)、腫脹期間 (中央値) は 8 日であった。発熱は 97 例 (79%) でみられ、有熱期間 (中央値) は 3 日であった。合併症はワクチン未接種群のみにもみられ、髄膜炎が 9 例、精巣炎が 1 例であり、年長児に多く認められた。

【結論】ワクチン接種の低い十日町地域において、流行性耳下腺炎のアウトブレイクを認めた。症例数は少ないがワクチン接種例は感染したとしても、発熱、耳下腺腫脹、合併症ともに少なかった。合併症は特に年長児に多く、集団生活前の予防接種が重要であると考えられた。

024. 食道穿孔による膿胸および縦隔炎の原因菌と抗菌薬選択

静岡県立静岡がんセンター感染症内科

倉井 華子, 堤 直之, 石井 隆弘
齋藤 翔, 伊東 直哉, 明貝 路子

【目的】食道がんでは食道穿孔に伴う膿胸、縦隔炎をししば合併する。これらは重篤な疾患であるが故に広域抗菌薬を長期投与されることも多い。当院の症例を用い原因菌を調査し、エンピリック治療選択について考察した。

【方法】2005年4月から2016年5月感染症内科コンサルト症例から食道がんによる食道穿孔に膿胸または縦隔炎を合併した患者を対象とした。そのうち抗菌薬開始前または抗菌薬開始から24時間以内に膿瘍穿刺により培養が得られた患者を抽出した。抗菌薬開始から検体採取まで24時間以上経過している症例、術後30日以内の症例は除外した。

【結果】患者は膿胸5例、膿胸+縦隔炎2例の計7例。6例は複数菌が検出されており、頻度は連鎖球菌6例、*Prevotella* spp. *Fsobacterium* spp.などの口腔内嫌気性グラム陰性桿菌5例、黄色ブドウ球菌1例、大腸菌1例、*Klebsiella pneumoniae* 1例、*Chryseobacterium indologenes* 1例であった。*Candida* spp. は2例から検出されているが、抗真菌薬の投与なく改善している。

【結論】先行抗菌薬投与のない食道穿孔からの膿胸、縦隔炎の原因菌は連鎖球菌と口腔内嫌気性菌が中心であり、大腸菌や *Klebsiella* spp. といった腸内細菌が次いで多い。抗菌薬選択ではこれらの菌種を中心に選択する必要がある。

025. 帝王切開後に *Mycoplasma hominis* による骨盤内膿瘍を来した1例

独立行政法人国立病院機構東京医療センター総合内科¹⁾、同 臨床検査科²⁾、国立感染症研究所細菌第二部³⁾、独立行政法人国立病院機構東京医療センター外科⁴⁾

森 伸晃¹⁾ 香川 成人²⁾ 樋口 晶子²⁾
石 志紘⁴⁾ 柴山 恵吾³⁾ 青木 泰子¹⁾

【症例】41歳女性。妊娠38週5日にて前期破水を認め入院。38℃ 台の発熱と炎症反応上昇を認め緊急帝王切開。術後より cefmetazole 投与を開始。術後10日目の腹部骨盤造影CTにて子宮頸部に膿瘍形成、右傍結腸溝・左下腹部腹壁下・ダグラク窩に少量の膿瘍腔を認めた。膿瘍腔にドレーンを留置するも有効なドレナージはできず、doripenem や metronidazole に変更するも改善しなかった。骨盤内膿瘍から採取した膿のグラム染色では菌を認めなかったが、嫌気培養にて微小コロニーの発育を認めた。自動細菌同定検査装置では同定不能であったが、薬剤感受性試験の結果をもとに clindamycin を開始し ceftriaxone との併用で自覚症状改善し、膿瘍腔も消失した。児に感染は認めなかった。

【微生物学的解析】膿と腔分泌物から分離されたコロニーを解析した結果、16Sr RNA 遺伝子の塩基配列は既報の *Mycoplasma hominis* 株と完全に一致し、*gidC* 遺伝子の塩基配列も既報の株と99%一致した。

【考察】*M. hominis* は今回膿培養から単独で分離され、βラクタム系抗菌薬が無効であったこと、CLDM 使用により軽快したことから今回の原因菌と考えられた。患者背景を考慮し、カルバペネムを含むβラクタム系抗菌薬やメトロニダゾールが無効な骨盤内膿瘍をみた際には起因微生物として *M. hominis* を想起する必要がある。

(非学会員共同研究者：滝川 彩、見理 剛)

028. 胃切除後腭液瘻に併発する細菌感染の対策と起因菌の検討

群馬県立がんセンター

小川 敦

【目的】当院の胃切除症例(胃全摘術・幽門側胃切除術)において、術後腭液瘻の発生とそれに伴う細菌感染の関与をドレーンアミラーゼ値とドレーン培養の結果で考察した。

【方法】2013年4月から2016年4月に当科で胃全摘術または幽門側胃切除術(腹腔鏡含む)を施行した351例を対象とした。術後ドレーン排液のアミラーゼ値が血清値の3倍を越えた症例を腭液瘻と判定し、ドレーン排液の培養検査を行った。

【結果】腭液瘻を認めた症例は19例(5.4%)であり、胃全摘術10例、幽門側胃切除術9例で、腹腔鏡手術での腭液瘻は4例に認めた。16例中8例はドレーン培養が陰性であった。検出された菌種は *Enterobacter* 1例、*Escherichia coli* 1例、*Streptococcus* 1例、*Staphylococcus* 5例(MRS 4例)、*Candida* 3例、*Bacteroides* 1例、*Corynebacterium* 1例であった。ドレーン培養で感染を認めた群(感染群)には感受性の抗生物質を使用し、ドレーンの洗浄処置を行った。感染群と非感染群とで術後在院日数(24.2日 vs 21.6日)に有意な差は認めず、穿刺ドレナージや再手術を要した、いわゆる Clavien-Dindo 分類で Grade IIIa 以上の症例は認めなかった。

【結論】腭液瘻の重症化には細菌感染が関与しているが、適切な培養による抗生剤の投与や洗浄処置により、重症化を防ぐことが可能であることが示唆された。

035. 亀田総合病院 ICU における抗菌薬使用量

医療法人鉄蕉会亀田総合病院集中治療科

小林 宏維, 下稲葉みどり

【背景】ICU での抗菌薬使用量は多い。薬剤耐性菌対策において抗菌薬使用量削減は重要課題の1つであるが、まずは自施設の現状を知る必要がある。

【目的】ICU における抗菌薬使用量の記述。

【デザイン】単施設後方視記述的観察研究。

【セッティング】3次医療機関の内科外科混合 closed-ICU (12床)。

【対象患者】2015年4月1日から2016年3月31日にICUに入室した全患者。

【方法】診療録とICU データベースからの情報抽出。

【主要評価項目】days of therapy/100 patient-days (DOT/100PD) で表される抗菌薬使用量。

【結果】入室患者数は911名、延べ在室日数は3,689日であった。延べ在室日数当たりの何らかの抗菌薬が使用されていた日数の割合は、全入室患者で69.5%、内科患者群で77.1%、外科患者群で65.7%であった。各種抗菌薬使用量の総和は、全入室患者で88.9 DOT/100PD、内科患者群で103.2 DOT/100PD、外科患者群で81.7 DOT/100PDであった。各種抗菌薬別の使用量の比較では、CEZ (20.0 DOT/100PD)、TAZ/PIPC (18.8 DOT/100PD)、VCM (11.9 DOT/100PD)。

100PD)の順に多かった。抗緑膿菌薬の中ではTAZ/PIPC(18.8 DOT/100PD), MEPM(5.4 DOT/100PD), CFPM(4.7 DOT/100PD)の順に使用量が多く, 抗MRSA薬の中ではVCM(11.9 DOT/100PD), DAP(1.3 DOT/100PD), LZD(0.2 DOT/100PD)の順に使用量が多かった。

【結論】亀田総合病院ICUにおける抗菌薬使用量を記述した。今後の研究の立案に本研究結果を役立てたい。

037. グラム染色・鏡検の結果を基にしたアンチバイオグラム(G式アンチバイオグラム)の救急医療への応用

東京共済病院救急科, 昭和大学医学部救急医学講座

神田 潤

【背景】2015年より昭和大学病院救命救急センターでは, グラム染色・鏡検の結果を基にしたアンチバイオグラム(G式アンチバイオグラム)を作成し, antimicrobial stewardshipを実践した。G式アンチバイオグラムで最も感受性の高いカルバペネム系抗菌薬やバンコマイシンを選択したら, 培養結果に応じて速やかにde-escalationすることを求めている。導入前の2014年と2015年の抗菌薬使用状況と重症患者の転帰について検討した。

【方法】カルバペネム系抗菌薬とバンコマイシンの投与期間について, Mann-whitney検定を行い, 血液培養陽性患者(汚染菌は除外)の転帰についても比較した。

【結果】カルバペネム系抗菌薬は, 2014年(n=69)は 7.54 ± 5.84 日, 2015年(n=80)は 5.15 ± 3.69 日であり, 有意な差を認めた($p=0.006$)。10日以上長期投与例は, 2014年で19例, 2015年で10例だった。バンコマイシンは, 2014年(n=15)は 5.15 ± 5.70 日, 2015年(n=80)は 6.69 ± 8.05 日だったが, 有意な差は認めなかった($p=0.381$)。血液培養陽性患者の死亡率は, 2014年は39.4%(n=38), 2015年は34.2%(n=35)だった。

【考察】カルバペネム系抗菌薬とバンコマイシンの使用者数は増加したが, その後の投与期間の短縮化は十分可能であり, 重症患者の転帰も改善傾向となることが実証できた。今後は, 耐性菌の減少やアンチバイオグラムの感受性率の改善についても経年的に検証していく必要がある。

039. モニタリングシステムを利用した手指衛生改善プログラム実施中, 各個人の手指衛生行動はどのように変化するか?

住友病院感染制御部

林 三千雄, 藤原 広子
中井依砂子, 幸福 知己

【背景】手指衛生を適切に行うことは, 医療関連感染を防ぐための最も効果的な方法であるが, 医療従事者の手指衛生遵守率は低いままである。一つの問題は遵守率を測定する方法にあり, よく用いられる直接観察法は, 労力がかかり, ホーソン効果の影響を受けるなどの問題が指摘されている。我々は2015年よりITを利用した手指衛生モニタリングシステムであるMed Senseを導入している。Med Senseは患者ケア範囲を感知するビーコン, 個人認証用タ

グおよびディスプレイモニターから構成され, 手指衛生機会と手指衛生の実施を感知し, 手指衛生遵守率(以下, 遵守率)を自動的かつ継続的に計測することが可能である。また各スタッフごとの手指衛生遵守率を算出することも容易である。今回我々はこの機器を用いた効果的な手指衛生改善プログラムを考案し, そのプログラム実施中, 各スタッフの遵守率がどのように分布し, どのように変化していくのかを調査した。

【方法】A病棟にMed Sense計11週間設置し, 最初の2週間は準備期間として機器の設置, 動作確認, 機器の取り扱い説明, 手指衛生の必要性に関する講義などを行い, 残り9週間はMed Senseを用いた介入期間とし, 個人別遵守率の公開, 目標遵守率に満たない個人への指導教育, および手指衛生講義, プログラム進捗状況説明からなるプログラムを実施した。この期間計, 各スタッフの遵守率をヒストグラム化し, その変化を追跡した。

040. 入院後第23病日に顕在化し, 当初は院内感染が疑われた市中感染レジオネラ肺炎の1例

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器内科

矢島 剛洋, 神宮 大輔, 生方 智
庄司 淳, 高橋 洋

症例は76歳男性, 胃癌術後。2013年4月13日に癒着性イレウスで外科に入院したが, 嘔吐後に呼吸状態が悪化し, 両側肺炎にて4月16日に人工呼吸器管理となった。IPM/CSにて順調に改善し, 4月27日に抜管, 抗菌薬投与を終了した。一般病床で経過観察していたが, 5月6日(入院後第23病日)に左下肺野に浸潤影が出現した。CTXを投与されたが無効であり, 徐々に呼吸状態が悪化して, 5月13日に再挿管となった。βラクタム系抗菌薬が無効であり, 5月15日に尿中レジオネラ抗原を測定すると陽性だったことから, レジオネラ肺炎と診断した。その後はCPFXで改善し, 6月18日に人工呼吸器を離脱することができた。当初はレジオネラの院内肺炎を想定したが, 院内の水道水や空調, 加湿器などを調査しても全て陰性だった。病歴を再確認すると, 自宅の浴槽水を溜め置いて庭に散布していたことが判明した。自宅調査を行ったところ, 浴槽水から*Legionella pneumophila* serogroup 1が分離され, 患者由来株と環境由来株のgenotypeがPFGEで完全に一致した。本症例は, 入院後に一度も外出や外泊はしておらず, 自宅からの持込品もなかった。文献的には, 潜伏期間が非常に長いレジオネラが報告されており, 本症例は入院前に自宅浴槽水の再利用により感染し, 入院後第23病日に発症したと考えられた。一見すると院内感染が疑われる場合であっても, 本症例のように潜伏期間の長い市中感染例が存在することに注意が必要である。

041. 熊本地震に係る「いわて感染制御支援チーム」活動報告

岩手県立磐井病院ICT¹⁾, いわて感染制御支援チーム²⁾, 岩手医科大学付属病院感染症対策室³⁾

高橋 幹夫¹⁾²⁾ 小野寺直人²⁾³⁾ 櫻井 滋²⁾³⁾

【目的】熊本地震の避難所感染制御支援活動として、日本環境感染学会の要請を受け「いわて感染制御支援チーム：ICAT」が出動した。この活動を通して東日本大震災の避難所感染制御活動と比較し、今後の課題を検討したので報告する。

【方法】期間は平成28年4月22日～4月25日で、活動場所は熊本県益城町及び阿蘇市の避難所。メンバーはICD、BCICPS、ICMTの3名で構成。目的は外部支援の必要性評価であり、加えて感染制御担当者にノロウイルス処理キット等の支援物資を直接提供すること。更には、避難所における感染対策状況の把握と助言であり、物資携行のために陸路の行程であった。

【成績】益城町総合体育館避難所は約1,200名規模で、ライフラインは電気のみであった。飲料水を小分けて保管して使用。仮設トイレと手洗い場が離れている。高齢者の使用済みオムツが床に散見される等の感染症リスクを認めた。阿蘇市立阿蘇中学校体育館避難所は約400名規模で、阿蘇市職員や応援行政職員と看護師が派遣されており、避難所運営はスムーズであった。仮設トイレ用の汲み置き水が飲み水と誤認される可能性がある等の管理上感染症リスクを認めた。

【結論】東日本大震災の岩手県沿岸部避難所と比較すると、水系感染症に対するリスクは共通で、手指衛生剤の使用法の周知が不十分である点等、同様の問題点が見られた。今後は、これらの問題点に迅速な対応可能となる組織的支援体制の構築が必要である。

(非学会員共同研究者：加藤博孝)

042. ノロウイルスの院内感染対策を目的とした靴裏に付着した模擬吐物の床面への拡散状況の評価

一般財団法人北里環境科学センターウイルス部¹⁾、

新日本空調株式会社²⁾、国立感染症研究所³⁾

林 伸行¹⁾ 野島 康弘¹⁾ 高塚 威²⁾

柳沢 昌行²⁾ 宇田川悦子³⁾

【目的】近年、ノロウイルス（以下、NoV）による院内感染が問題になっている。NoV患者の吐物には大量のウイルスが存在しており、床面に飛散した吐物が新たな感染源となる危険性がある。本研究では、床面の吐物に含まれるウイルスが靴裏に付着し、広範囲に拡散する可能性を模擬吐物を用いた実験で検証した。

【方法】評価にはNoV代替指標として、*E. coli phage Qβ*（以下、ファージ）を用いた。床面の吐物に見立て、 10^9 PFU/mLのファージを添加した模擬吐物3.5mLを塗抹した床材（30cm×15cm）を乾燥または湿潤状態に調製した（以下、試験片）。被験者が片足で試験片を踏み、靴裏に模擬吐物を付着させた後、歩行に見立て、新しい床材を踏み続け、計26枚まで踏んだ。踏んだ床材からファージを洗いだし、感染価を溶菌法にて調べた。

【結果】乾燥状態では靴裏から床材へ付着したファージは確認されなかった。一方、湿潤状態では1枚目の床材に約 $4\sim 6 \times 10^8$ PFU、26枚目の床材に約 $8 \times 10^2\sim 4 \times 10^3$

PFUのファージが検出された。

【結論】本研究では、湿潤状態の模擬吐物中のファージが靴裏を介して、長距離に付着および拡散することを明らかにした。床材を踏む回数とともに、靴裏から床材に付着するファージ数は徐々に減少したが、最後に踏んだ26枚目の床材から50PFU以上のファージが検出された。実際の吐物中のウイルスも靴裏を介して床面に付着し、広範囲に拡散して院内感染を引き起こす危険性がある。

044. アデノシン三リン酸（ATP）拭き取り検査による環境整備状況の把握と感染制御指標との関連性に関する検討

日本大学医学部内科学系総合内科・総合診療医学分野¹⁾、日本大学医学部附属板橋病院感染予防対策室²⁾

徳永 智彦¹⁾ 稲垣 喜則¹⁾ 矢内 充¹⁾

伊藤美和子²⁾ 小林 広和²⁾ 相馬 正義¹⁾

【目的】環境表面のATPの存在は微生物の付着を意味する。今回、各病棟の環境整備状況を把握するためATP拭き取り検査にて測定し、院内感染に関する各種指標との比較を行った。

【対象と方法】当院の15病棟において高頻度接触面10カ所のATP量を測定し、各測定場所のATP量とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）および緑膿菌の検出頻度、手指消毒剤使用量と比較検討した。

【結果】電子カルテ関連の機器、廊下の手すり、洗面台のATP量は多くの病棟で、今回の測定で基準値とした1,500 RLUを超えていた。MRSA検出頻度が0.8Pt/1,000Pt・日以上であった病棟におけるカルテカートの持ち手およびキーボードのATP量は0.8未満の病棟よりも有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。緑膿菌検出頻度が1.0Pt/1,000Pt・日以上であった病棟におけるマウスとカルテカート持ち手のATP量は1.0未満の病棟よりも有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。手指消毒剤使用量が20L/1,000床・日未満であった病棟における蓄尿器タッチパネルにおけるATP量は20以上であった病棟と比較して有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。

【考察】電子カルテ周辺のATP量が高値であった病棟ではMRSAや緑膿菌の検出頻度が高く、医療者が電子カルテカートを患者のベットサイドまで運び入力することで、医療者の手を介して緑膿菌やMRSAが伝播されている可能性が示唆された。蓄尿器は患者と医療従事者が共に頻回に触れるものでありクロスコンタミネーションを避けるためにも環境整備および手指衛生の遵守が重要であると考えられた。

【結語】今回のATP拭き取り検査から、高頻度接触面の環境整備の強化および手指衛生の励行により病院感染症の発生頻度の改善が期待できると考えられた。

047. 感染症、治療と制御の連携

東京通信病院感染症内科¹⁾、同 感染対策室²⁾

吉川 博子¹⁾ 佐藤 明子²⁾

【はじめに】感染症治療と感染制御は両輪である。両輪がうまく回っているかどうかを日常的に評価するには、指標が必要である。自施設で、すでに取り組んでいる現状を把握し、次の課題について検討する。

【方法】1. JANIS 全入院患者サーベイランスに参加することで、MRSA 感染症患者の発生率を把握している。2. MRSA 感染症患者の治療が適切に行われているかどうかの指標として TDM 施行率について検討した。3. 血流感染症が疑われる症例における起因菌判明率、病態把握について、検討した。

【結果】1. 2014 年度の MRSA 感染率 0.83 (%) 2.2014 年度は、82.9% (34 例/41 例)、2015 年度は 81.8% (45 例/55 例) の患者さんで、バンコマイシン使用時、血中濃度が測定されていた。2. 血流感染症が疑われた症例で血液培養が陽性になった症例のうち、2013 年 10 月～2014 年 3 月 57.4%、2014 年 4 月～12 月 61.9%、2015 年 1 月～12 月 69%、起因菌が判明した。起因菌が判明した症例に関しては、原則的に基礎疾患、感染症診断について検討が行われた。

【考察】MRSA 感染率は低い傾向が認められた。患者把握の精度について検討中である。MRSA 感染症を発症した場合の治療に関しては、大きな問題は認められなかった。感染症治療全般に関して、血流感染症が疑われる症例については把握が進んでいるが、まだ病院全体の感染症を把握しているとは言えない。今後検討を要すると考えられた。

048. 医学部学生及び初期臨床研修医における感染制御教育とその評価

日本大学医学部内科学系総合内科・総合診療医学分野¹⁾、日本大学医学部附属板橋病院感染予防対策室²⁾

稲垣 喜則¹⁾ 徳永 智彦¹⁾ 小林 広和²⁾
伊藤美和子²⁾ 矢内 充¹⁾²⁾ 相馬 正義¹⁾

【目的】感染制御は医療行為における必須事項であり、医学部学生の臨床実習開始前や初期臨床研修医の研修開始前に十分な教育を行っていく必要がある。今回我々は本学医学部学生及び初期臨床研修医に対して行われている感染制御教育について評価を行った。

【対象及び方法】本学では感染制御教育プログラムとして、医学部 3 年次、4 年次に講義と手指衛生を中心とした実習を、6 年次には講義を行っている。また初期研修医は研修開始時のオリエンテーションで講義及び手指衛生と个人防护具の着脱に関する実習を行っている。今回医学部 3 年次 122 名、4 年次 48 名、6 年次 30 名、初期研修医 55 名を対象として、感染制御に関する講義/実習の前後で標準予防策に関する計 5 問のテストを実施した。検定は、前後の比較は Wilcoxon の順位和検定、総正解数は Welch's test、各設問の正解率は McNemar test で行った。

【結果】講義/実習前のプレテストの正解数は 3 年次 2.1 ± 1.2 問、4 年次 1.9 ± 0.9 問、6 年次 2.4 ± 1.0 問、初期研修 2.8 ± 0.8 問であった。ポストテストでは、それぞれ 3.1 ± 1.0 問、3.1 ± 1.0 問、3.3 ± 0.7 問、3.0 ± 0.6 問と全グループで有意

な正解数の上昇を認め、プレテストの正解数もおおむね学年を経るごとに上昇していた。

【考察】プレテスト/ポストテストの結果から講義/実習直後にはある程度の教育効果があり、プレテスト正解数がおおむね学年を経るに従って上昇していることは繰り返し行われている教育効果も認められていると考えた。しかし結果からは卒業直ちに医療現場で実践できる能力が十分でない可能性も示唆された。今後より実践的な感染制御に関する知識・技術が定着するような教育内容に改善する必要があると考えた。

049. 急性期に意識障害・痙攣を伴った HIV 関連無菌性髄膜炎の 1 例

河北総合病院内科

水野 文裕、石藤 智子
藤井 達也、岡井 隆広

【症例】46 歳、男性。

【主訴】意識障害。

【現病歴】30 歳頃発症の 2 型糖尿病でインスリン治療中。X 年 8 月末から発熱、咽頭痛が出現。9 月上旬に意識障害と口腔内全体の白苔付着を指摘され当院紹介。来院時 38.9℃ の発熱と全身の紅斑、JCSI-3 の意識障害を認め、直後に強直間代性痙攣を起し、人工呼吸器管理を開始。CT 上頭蓋内病変を認めず、髄液検査にて単核球優位の細胞数増加 (235/μL) を認めた。各種培養で細菌・抗酸菌同定されず、真菌やヘルペス/JC ウイルスによる感染も血清学的検査や PCR 結果から否定的。HIV スクリーニング検査陽性で、WB 法では HIV-1 抗体の p18/17 のみ陽性、CD4 陽性リンパ球数は 121 個/μL、血中 HIV-1RNA 量は 1.5 × 10⁷ コピー/mL と高値。入院 11 日目に測定した髄液中 HIV-1 RNA 量は 4.9 × 10³ コピー/mL で、HIV 関連無菌性髄膜炎を合併した HIV 急性感染と診断した。入院 3 日目に抜管し、意識状態も漸次改善、7 日目に左末梢性顔面神経麻痺を認めた。23 日目に退院、その 3 週間後 WB 法で HIV-1 抗体陽性となった。

【考察】HIV 感染初期に急性髄膜炎症状を呈することがある。意識障害の鑑別は多岐にわたるが、急性期に血中 RNA 量高値と急激に増悪する意識障害、強直間代性痙攣を呈し、HIV 関連無菌性髄膜炎と診断された 1 例を経験したので報告する。

050. HIV 合併ニューモシスチス肺炎に対してステロイドと ST 合剤治療後、サイトメガロウイルス肺炎を来した 1 例

亀田総合病院総合内科¹⁾、同 感染症科²⁾、同 総合内科・内科合同プログラム³⁾

西原 悠二¹⁾ 清水 彰彦²⁾ 藤田 浩二²⁾
細川 直登²⁾ 佐田 竜一³⁾

【緒言】HIV 患者におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症は網膜炎が最も多く、消化管感染症も報告されるが、肺炎はきわめて希である。我々は HIV に合併したニューモシスチス肺炎 (PCP) に対して ST 合剤、ステロイド併

用治療を行った後、CMV肺炎をきたした症例を経験したので報告する。

【症例】65歳、女性。

【病歴】10カ月前から進行する低栄養と肝酵素上昇、両下肢浮腫を認め、2カ月前に入院した。1カ月前から繰り返す菌血症、及び両側肺炎と低酸素血症を来し、経気管支肺生検にてニューモシスチス肺炎（PCP）と診断し、同時にHIV感染症（CD4値=8/μL）と診断した。ST合剤とステロイドを併用し、診断2週間後から抗レトロウイルス療法（DTG+TDF/FTC）も開始し、診断28日目に肺炎は改善（あるいは治癒）した。しかし診断42日目から発熱し、低酸素血症はないがCTにて両側肺野にびまん性間質影を認めた。診断51日目に再度経気管支肺生検を行い、肺組織から多数の封入体およびCMV-PCR陽性を確認し、CMV肺炎と診断した。ガンシクロビル160mg/日を3週間施行（維持治療なし）して発熱・肺炎像は速やかに改善した。その後再燃は認めていない。

【考察】HIV患者においてCMV肺炎は極めて希だが、PCP治療時のステロイド投与によりCMV肺炎を惹起する懸念がある。HIV患者におけるCMV肺炎の最適な治療は確立しておらず、今後も症例の蓄積が必要である。

051. アキレス腱炎から診断されたHIV感染症

鎌ヶ谷総合病院救急科¹⁾、新松戸中央総合病院救急²⁾、セコメディック病院救急科³⁾

宇藤 薫¹⁾²⁾³⁾ 中尾 安秀²⁾
高嶋 英樹¹⁾²⁾ 阿部 公俊²⁾

【症例】31歳、男性。

【主訴】左足関節痛。

【既往歴】26歳時に薬剤性肝障害・急性咽頭炎で入院歴あり。

【社会歴】営業職で歩き回る、ジム程度の運動をしている。

【現病歴】1週間前に感冒症状があった。3日前から歩きにくい感じがしていた。搬送日当日より咽頭痛と左足関節痛が出現し、疼痛著明で歩行困難にて救急要請。

【身体所見】JCS-0、B T 37.7℃、HR 88/分、BP 156/91 mmHg、RR 16/分、SpO₂ 97% (RA)、両側結膜充血著明、咽頭痛あり、咽頭発赤あり、扁桃腫大なし、咳 (-)、痰 (-)、鼻汁 (-)、他 HEENT・胸腹部に特記所見なし、アキレス腱付近に腫脹・圧痛・熱感、発赤を伴っていた。鼠径リンパ節腫大あるも圧痛なし、他体表リンパ節腫大なし。

【経過】咽頭痛とアキレス腱炎が同時発症しており、Overuseによるアキレス腱炎を念頭に置きつつも、反応性単関節炎も考慮した。来院時リンパ球数600/μLと低値で、胸部Xpでスリガラス陰影を認めた。CSWの使用歴はなく、女性経験も1名のみでSTDリスクも低いと考えられたが、精査を行うとHIV抗体陽性であった。入院にて精査対応を行い、HIV-1PCR陽性で、CD 449/μL、CD 8,347/μLであり、AIDS発症をしている事が判明した。

【考察】関節痛で来院した場合、反応性関節炎を考慮した上での診断加療が必要である。文献的考察を加え発表する。

052. 再燃したHIV認知障害に対し、ARTのregimen変更にて改善した1例

新潟市民病院

手塚 貴文、塚田 弘樹

HIV感染者は、ARTにより長期生存が可能となったが、HANDの存在が日常生活レベルでの機能低下にも繋がっている。HIV脳症にてAIDSを発症し、ARTによって改善した数年後に脳機能の低下が認められ、薬剤変更によって再改善をみた症例を経験したので文献的考察を含めて考察する。症例は40歳代の男性で、X-5年、性格変化、多弁、言動異常で当院神経内科を受診。精査の過程でHIV陽性と判明し、MRI所見なども含めてHIV脳症によるAIDS発症と診断され感染症内科に転科した。CD4数は3コピー/μLであった。せん妄、興奮状態であり、身体抑制の上、経鼻胃管からのART（TDF/FTC+ATV/r）開始となった。その後、精神状態も安定し、外来で経過観察できるようになった。脳MRIも明らかに改善傾向で、経過は順調であった。CD4も300まで回復し、HIV-RNAも検出限界以下が続いていた。しかし、X年のMRIでは脳の白質病変が明らかに増悪し、物忘れなどが目立つようになっていた。性格変化は起こらず、ウイルスコントロールは良好であった。HIV脳病変の再増悪と考え、抗HIV薬を中枢神経系への移行性に優れ、かつadherenceも重視したレジメンへ（ABC/3TC+DRV/r）と変更した。結果、MRI上の白質病変は縮小し、年単位でも縮小傾向は続いている。また、認知症スケールでも改善傾向が認められている。

053. 当院における2015年の初診症例の動向

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

塚田 訓久、柳川 泰昭、上村 悠
小林泰一郎、水島 大輔、西島 健
青木 孝弘、木内 英、矢崎 博久
照屋 勝治、湯永 博之、菊池 嘉
岡 慎一

【背景】世界的にHIV感染症の早期診断と全員治療の重要性が強調されているが、日本において十分に達成できているとは考えにくい。

【目的】中核施設における初診例の現状把握を通じて現行システムの問題点を抽出する。

【方法】診療録の後方視的解析。

【結果】2015年の初診186例のうち、second opinion例などを除外した165例（M:F=154:11）を解析した。初診時年齢の中央値は37歳（IQR 14）。未治療例は130例で、診断経緯の内訳は、自発的検査37、医療者主導による検査64、HIV感染症診断を目的としないスクリーニング検査23、不明1、初診時CD4数<200/μLは53例（40.8%）、初診時にAIDSを発症していたのは23例（17.7%）、CD4数>500/μLかつHIV-RNA<5,000copies/mLは1例であった。急性感染期に診断されていた22例のうち、当院

で抗 HIV 療法を導入した 19 例の治療導入までの期間は中央値 87 日 (IQR 39.5) であった。海外の医療機関で治療を開始されていたのは 9 例であった。

【考察】医療機関でのルーチンスクリーニングは感染リスクを自覚していない例の診断に一定の役割を果たしていた。身体障害者手帳は現行の判定基準に従っても未治療症例のほとんどで取得可能であったが、治療前データが入手不能な一部の症例で困難が生じていた。早期の治療開始が望ましい急性感染例においても治療開始までに一定の時間を要していた。検査データに関わらず早期に抗 HIV 療法を開始できるような体制整備が求められる。

054. HIV, HBV 共感染透析症例におけるテノホビル血中濃度の推移

国立病院機構姫路医療センター薬剤部¹⁾, 国立病院機構大阪医療センター薬剤部²⁾, 同 感染症内科³⁾

楠田 宏幸¹⁾ 矢倉 裕輝²⁾ 渡邊 大³⁾
上平 朝子³⁾ 白阪 琢磨³⁾

【目的】テノホビルジソプロキシフマル酸塩 (TDF) は、B 型肝炎及び HIV-1 感染症の治療で使用されるテノホビル (TFV) のプロドラッグである。TFV は腎排泄型の薬剤であるため、腎機能障害時には用量調節が必要である。血液透析 (HD) 時には週 1 回 300mg 投与が推奨されているが、日本人に投与した際の薬物動態に関する報告はなされていない。今回、HD 症例に TDF を投与した際の TFV 血中濃度を継時的に測定した症例を経験したので報告する。

【症例】80 歳代男性、慢性腎不全の合併があるため週 3 回の HD を行いながら HIV-1 感染症治療効果は良好であった。外来受診時に急性 B 型肝炎の診断を受け、治療効果および服薬アドヒアランス維持を考慮し TDF 300mg/エムトリシタピン 200mg 合剤を週 1 回の投与で導入することとなった。TDF の初回投与後 22, 44 および 164 時間後に行った各 HD 前後の TFV 濃度はそれぞれ、944, 201, 550, 125, 181, 53ng/mL であった。また、TDF の 3 回目投与後 43, 117, 164 時間後に行った HD 前後の TFV 濃度はそれぞれ 1,094, 231, 461, 97, 181, 45ng/mL であった。各透析時のクリアランスの中央値は 104.5 (96~108) mL/min であった。

【結論】TDF の初回、3 回目投与後それぞれの次回 TDF 投与直前の血漿中 TFV 濃度は同程度であり、透析後のリバウンド現象についても海外報告と大きな相違を認めなかった。しかし、透析条件や患者の状態より除去率は異なることから透析時の TFV 血中濃度測定の必要性があると考えられた。

055. *Candida glabrata* 血症に対してミカファンギン投与中に発症した、*Candida parapsilosis* 血症の 1 例

公立昭和病院皮膚科¹⁾, 同 感染症科²⁾, 同 臨床検査科³⁾

乗松 雄大¹⁾ 森井 大一²⁾

横沢 隆行³⁾ 小田 智三²⁾

【症例】80 歳女性。X 年 7 月より右踵に血疱出現し、潰瘍化したため、近医受診。外用薬の塗布が行われていた。X 年 8 月潰瘍拡大傾向あり、疼痛も出現したため、当院皮膚科受診。右踵に 3cm 大の潰瘍、左踵に 3cm 大の水疱を認めた。X 年 9 月 3 日入院し、生検施行、壊疽性膿皮症の診断となった。CT 検査にて非結核性抗酸菌感染が疑われたため、X 年 9 月 11 日他院での気管支鏡検査目的に転院となった。気管支鏡検査で炎症はあるものの明らかな抗酸菌感染所見が得られなかったため、X 年 9 月 22 日当院皮膚科に再入院し壊疽性膿皮症に対しステロイド治療開始された。発熱し、培養検査提出後抗菌薬治療を施行したが、発熱を繰り返していた。X 年 10 月 12 日に採取された血液培養にて、酵母様真菌陽性となったため、MCFG にて抗真菌薬治療開始となった。*Candida glabrata* と同定されたため、MCFG が継続された。その後感染症の経過は増悪と寛解を繰り返した。X+1 年 1 月 15 日 MCFG 投与下において採取された血液培養から酵母様真菌陽性となり、*Candida parapsilosis* が同定され、抗真菌薬が L-AMB に変更となった。その後感染症及び壊疽性膿皮症の経過良好のため、X+1 年 2 月 24 日経管栄養管理目的に他院転院となった。

【考察】MCFG などの抗真菌薬の添付文書では *Candida* 属の菌種による使い分けの記載はないもの各種ガイドラインでは、使い分けが推奨されているものもあり、break-through 感染症も報告されている。*C. glabrata* と *C. parapsilosis* では推奨される抗真菌薬が異なる点に留意が必要である。

(非学会員共同研究者：桑野嘉弘、小暮麻子、濱中妙子；皮膚科)

057. キャンディン系抗真菌薬投与下に発症した *Candida famata* による侵襲性カンジダ症の 1 例

横浜市立大学附属病院血液・免疫・感染症内科
比嘉 令子, 寒川 整
加藤 英明, 中島 秀明

【症例】60 歳女性。右腎癌肺転移に対する抗 CTLA-4 抗体・抗 PD-1 抗体治療中に薬剤性心筋炎・肝炎を発症しステロイドパルス療法が施行されていた。サイトメガロウイルス感染を併発し、ホスカビルによる治療の過程で白血球減少をきたした。発熱性好中球減少症に対しメロベネム、ミカファンギン 150mg/日の併用下で酵母様真菌が血液培養から検出され *Candida famata* と判明した。両側眼底に真菌性眼内炎の所見を認め、真菌血症からの波及と考えられた。ミカファンギンからリボソーマルアムホテリシン B 5mg/kg/日に抗真菌薬を変更した。血液培養はすみやかに陰転化した。

【考察】*C. famata* はカンジダ全体における分離菌としての頻度は 0.1~1% 程度で、比較的稀なカンジダ属である。キャンディン系には低感受性であることが知られており、本症例でもミカファンギン投与下の発症であった。*C.*

famata による侵襲性カンジダ症についてはカテーテル関連血流感染が主病態であるが、本症例は好中球減少症例であり腸管からの bacterial translocation による可能性が考えられた。*C. famata* は *C. parapsilosis* と同じく、新興日和見感染の原因真菌であり、またキャンディン系への治療抵抗性もあることから今後の動向が注目される。

058. β -D グルカン陰性カンジダ血症におけるデバイス抜去の重要性

東京医科大学病院感染制御部感染症科¹⁾、東京医科大学微生物学分野²⁾

月森 彩加¹⁾²⁾ 中村 造¹⁾ 渡邊 裕介¹⁾²⁾
芳賀 吉輝¹⁾ 佐藤 昭裕¹⁾ 福島 慎二¹⁾
渡邊 秀裕¹⁾ 松本 哲哉²⁾

【目的】カンジダ血症では血清診断法 (β -D グルカン) を補助的に用いて、臨床診断をし、治療を行う傾向にある。当院におけるカンジダ CV カテーテル関連血流感染で β -D グルカン陰性、血液培養陽性症例を検討した。

【方法】2009年10月1日から2016年4月30日までに当院の入院患者で、カンジダによる CV カテーテル関連血流感染と診断され、かつ β -D グルカンを血液培養陽性判明以前に計測されていた計31例を対象とした。 β -D グルカンを陰性であった11例と陽性であった20例を比較した。

【結果】抗真菌薬開始が血液培養採取から2日目以降となった症例は陰性群で63%、陽性群で45%、デバイス抜去が血液培養採取2日目以降となった症例は陰性群で54%、陽性群で40%、30日死亡率は陰性群で63%、陽性群で30%であった。

【結論】 β -D グルカン陰性では初期治療やデバイス抜去が遅延し、死亡率が高くなることが示唆された。 β -D グルカン陰性であれば、臨床医はカンジダ菌血症を否定する傾向にある。しかし、陰性であっても CV カテーテル挿入がされ、疑わしい場合は速やかにデバイス抜去を含めた初期治療を行うことが重要であると考えられた。

059. 長期 CV ポート留置下で *Fusarium fujikuroi* species complex による菌血症をきたした1例

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾、国立感染症研究所真菌部²⁾

宮田 順之¹⁾ 宮島真希子¹⁾ 坂本 洋平¹⁾
天野雄一郎¹⁾ 吉村 幸浩¹⁾ 立川 夏夫¹⁾
宮崎 義継²⁾ 梅山 隆²⁾

【背景】CV ポートは長期使用できるが、局所感染と共に菌血症が重要な合併症である。

【症例】50歳代女性。主訴は発熱。31年前にクローン病と診断され、8年前に下部直腸癌のため直腸切断術と術後放射線治療、化学療法歴がある。2年前より CV ポートから中心静脈栄養が開始された。今回、入院前日から39°Cの発熱を認め入院した。Cefepime を投与するも、解熱は認めなかった。入院6日目に血液培養で酵母様真菌が検出され、micafungin での治療を開始したが反応に乏しかった。入院10日目に CV ポートを抜去し、入院11日目に血液培

養から糸状菌が検出され *Fusarium* 属や *Scedosporium* 属が想定された。抗真菌薬を voriconazole に変更後解熱し、内服薬変更を含めて51日間で voriconazole の治療を終了した。終了後9カ月経過したが、再燃は認められていない。検出された真菌は国立感染症研究所において遺伝子解析により、*Fusarium fujikuroi* species complex と確定された。

【考察】*Fusarium* 属は土壌に常在する糸状菌で、稀に孢子形成し、角膜炎や爪甲感染といった表層感染や、免疫不全などのハイリスク患者においては侵襲性感染症を引き起こす。本症例は、家庭菜園で土に触れる機会が多く、CV ポート部に土が付着したというエピソードがあり、CV ポートを侵入門戸と考えたが、抜去した同部からの培養では菌は検出されなかった。CV ポート留置患者での日常生活の注意点について貴重な示唆を与える症例と考えられた。

061. 急性の経過で死亡したアズール低感受性 *Aspergillus tubingensis* による肺感染症の1例

公益財団法人がん研究会有明病院感染症科¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野²⁾

原田 壮平¹⁾ 羽山ブライアン¹⁾
大串 大輔¹⁾ 亀井 克彦²⁾

【症例】64歳、男性。舌癌術後再発に対してセツキシマブ単剤治療中の胸部 X 線検査で左上肺野の浸潤影を認めたため肺炎を疑われレボフロキサシンの内服が開始した。1週間後に全身倦怠感と喀痰の増加があり入院。胸部 CT で左肺上葉に空洞性変化と浸潤影を認め、肺炎・肺化膿症の疑いでメロペネム、リネゾリドの点滴静注投与を開始した。喀痰培養から *Enterococcus faecalis* と黒色の *Aspergillus* sp. と思われる糸状菌が検出されたため、入院5日目に抗微生物薬はピペラシリン・タゾバクタム、ポリコナゾール、ミカファンギンの静注に変更した。抗微生物薬投与に加え、人工呼吸管理、血液透析による支持療法を行ったが持続的な呼吸状態の悪化、多臓器不全を認め、入院12日目に死亡した。喀痰培養から検出された黒色の *Aspergillus* sp. は beta-tubulin 遺伝子解析により *Aspergillus tubingensis* と同定され、イトラコナゾール、ポリコナゾールの最小発育阻止濃度は 8 μ g/mL、4 μ g/mL と高値を示した。

【考察】アズール低感受性 *A. tubingensis* による肺感染症の症例を経験した。文献的にも *A. tubingensis* は *Aspergillus niger* species complex の中でもアズール系抗真菌薬に対する最小発育阻止濃度が高い傾向が示されており、今後の疫学的動向を注視すべきである。

(非学会員共同研究者：鎗田響子、大楠美佐子、八尋真希；千葉大学真菌医学研究センター)

062. 血液培養より *Candida albicans* が継続して検出された血流感染の1症例

大阪暁明館病院臨床検査科¹⁾、東邦大学看護学部感染制御学²⁾

伊藤 隆光¹⁾²⁾ 金坂伊須萌²⁾
勝瀬 (金山) 明子²⁾ 小林 寅詰²⁾

【はじめに】*Candida albicans* はヒトの常在菌であるが、糖尿病や免疫抑制状態の患者では重篤な感染症を起こす。その中でもカテーテル挿入中の患者ではバイオフィーム形成により持続した血流感染を発症することがある。今回、血液培養より *C. albicans* が繰り返し検出された持続感染例について微生物学的検討を行ったので報告する。

【症例】70歳代、女性。糖尿病、人工肛門あり。20XX年12月、急性心筋梗塞にて当院に救急搬送され、入院当日CVカテーテル挿入。入院後、発熱と解熱を繰り返し、発熱時には血液培養を実施したが陰性であった。しかし、翌年1月下旬の発熱時に実施した血液培養から *C. albicans* が検出され、MCFGの投与により一旦は解熱したが再び発熱を認め、血液培養より同菌を検出。カテーテル感染を疑いCVカテーテルを交換したところ解熱し、カテーテルからも同菌を検出。2月下旬には再び発熱し、血液培養およびカテーテルから同菌を検出。3月上旬に実施した血液培養では *Enterococcus faecium* が検出されたが *C. albicans* は認めず、その後、4月中旬に原疾患の悪化により永眠された。

【考察】今回、持続して検出された *C. albicans* のVITEK 2による感受性検査ではMCFGは感受性を示したが、投与開始後も血液培養およびCVカテーテルから継続して検出されたことから、同菌のバイオフィーム形成により抗真菌薬による治療が不十分だった症例と考えられる。当該真菌の微生物学的性状を追加し報告する。

065. 多彩なアゾール耐性を示した *Aspergillus fumigatus* による慢性肺アスペルギルス症の1例

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学¹⁾、千葉大学真菌医学研究センター臨床感染症分野²⁾、千葉大学医学部附属病院検査部³⁾

穴澤 梨江¹⁾ 萩原 大祐²⁾ 村田 正太³⁾
渡辺 哲²⁾ 亀井 克彦²⁾

症例は71歳、男性。NTM症の治療から7年後に慢性肺アスペルギルス症(CPA)の診断となった。VRCZを約5年間継続し、2015年8月に薬剤性低Na血症が疑われITCZへ変更した。同時期より空洞周囲の浸潤影の拡大および痰の増加や血痰の出現など臨床症状の増悪が認められた。喀痰培養で *Aspergillus fumigatus* が繰り返し検出されていたが、2016年1月に採取された喀痰からは12株のコロニーが発育し、いずれも遺伝子的に同一株由来と思われる *A. fumigatus* であった。MIC測定を行ったところ株により多彩な感受性パターンを示し、アゾール感受性株からITCZ、VRCZ両剤に耐性のもので含まれていたため、入院にてCPFGを2カ月間継続し臨床症状の著明な改善が得られた。近年、CPAに対する長期アゾール投与が増加するとともにアゾール耐性 *A. fumigatus* が問題視されており、長期に渡る治療が必要なCPAをマネジメントする上で耐性菌の評価は重要である。本症例は正確に耐性菌の評価を行い治療が奏功した貴重な症例であり、若干の考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者：鎗田響子、大楠美佐子、巽浩一郎)

069. 当院における *Candida* 血流感染各菌種の分離状況と薬剤感受性の分析

公益財団法人がん研究会有明病院感染症科

羽山ブライアン、大串 大輔、原田 壮平

がん研究有明病院において血液培養から分離された *Candida* 属の真菌について、2013年4月から2016年3月までの3年間の分離状況、及び分離株全ての薬剤感受性について検討を行った。同一患者同一イベント治療中の重複を除くと、3年間の累計で49件、50菌種の *Candida* 血症が認められ、検出された *Candida* は多い順に *Candida albicans*、*Candida glabrata*、*Candida parapsilosis*、*Candida tropicalis* の4菌種、うち上位2菌種で8割を占めた。検出された全ての株が micafungin (MCFG) に感受性であり、2株の *C. tropicalis* (全体の4%) のみに fluconazole (FLCZ)、voriconazole (VRCZ) 耐性が見られ、菌種による差があるものの概ね良好な感受性を示した。当院の真菌感受性検査はCLSIのM27-S3の基準で判定されているが、最新の基準であるM27-S4を用いて後方視的に再判定したところ、*C. tropicalis* の1株でVRCZの感受性が“S”→“SDD”、*C. glabrata* の1株でMCFGの感受性が“S”→“R”に変化し、旧来の基準では耐性株を見逃す危険性が示された。

070. 当院におけるカンジダ血症の臨床的検討

新潟県立中央病院内科

太田 求磨

【目的】カンジダ血症は、菌血症の原因として頻度も多く、治療にも難渋することもある。眼内炎をとまったり、死亡率も比較的高い。そこで、当院におけるカンジダ血症の菌種、患者背景、予後等を調査した。

【方法】2009年1月～2015年5月まで、当院で血液培養からカンジダ属が検出され、カンジダ菌血症と診断された症例を対象とした。菌種、患者背景、治療、転帰等のデータをカルテベースで収集し、リスクファクター等を検討した。

【結果と考察】対象は、27名。男性20名、女性7名。平均年齢は、70.1歳(49～89歳)。診療科は、内科7名、外科5名、形成外科3名、放射線治療科3名、そのほかが9名であった。2009年～2011年では、9名であったが、2012年～2015年で18名であった。菌種は、*Candida albicans* 63%、*Candida parapsilosis* 14.8%、*Candida tropicalis* 7.4%、*Candida guilliermondii* 7.4%、*Candida glabrata* 7.4%であった。治療には、fos-FLCZ 51.9%、MCFG 33.3%、1-AMPB 14.8%が使用され、平均治療期間は、21.8日であった。90日以内の死亡が、55.6%であり、そのうちの80%は悪性腫瘍が背景にあった。これらの死亡までの期間は、平均10.8日と短く、全症例の1年後生存は、29.6%であった。眼底所見を検討した症例7例中3例で眼内炎所見を認めた。深在性真菌症ガイドラインで示されているリスクファクターでは、抗菌薬投与、中心静脈カテーテル、完全

静脈栄養を高頻度で認めた。

072. 2014年の当院での *Clostridium difficile* (CD) 迅速検査で毒素陰性かつ抗原陽性例における患者背景の検討

東京都健康長寿医療センター感染症内科¹⁾, 同臨床検査科²⁾

板倉 泰朋¹⁾ 古川 友子²⁾ 野口 穰²⁾
浅見 諒子²⁾ 増田 義重¹⁾ 稲松 孝思¹⁾

【目的・方法】抗菌薬関連の下痢症例の迅速検査において、毒素陰性抗原陽性例の臨床的対応については論議が多い。その実情を明らかにするため、2014年4月1日～9月30日の期間で、アリーア社の迅速検査キットで毒素陰性かつ抗原陽性例を抽出し、電子カルテの記録より臨床像と対応について後方視的に検討した。

【結果】281検体220例が提出され58検体(44例)が抗原陽性、そのうち29検体(24例)が毒素陽性で、29検体(26例)が毒素陰性だったが、抗CD薬投与後の効果判定を除くと24検体(21例)となった。毒素陰性抗原陽性例は毒素陽性例と患者背景に差はなく、CD菌量は少ない傾向が見られた。症状改善例は毒素陽性例で18/24例(75%)と毒素陰性抗原陽性の13/21例(62%)よりやや多かった。毒素陰性抗原陽性例で抗CD薬の治療例と未治療例の比較では、患者背景、症状や炎症の程度、経過も大きな差は無かった。ただし、未治療例で抗菌薬前投薬がない例が4/6例(67%)と治療例の2/15例(13%)より多かった。

【考察】毒素陰性判明後も下痢症状のため抗CD薬の治療例が15/21例(71%)ほど認め、6割で症状改善を認めた。経過中に毒素陽転化する症例も3例認め、慎重な下痢症状の経過観察が重要と考えた。抗菌薬前投薬がない毒素陰性抗原陽性例では抗CD薬投与でかえって腸内細菌叢を乱す恐れがあり、他の下痢症精査の重要性も示唆された。毒素陰性抗原陽性例ではCDが病態に影響しているが菌量が少ないなどの理由で検出できない場合と毒素非産生で病態に関与していない場合があり、検査結果のみならず臨床経過と総合的に考えて抗CD薬の適応を判断することが求められる。

(非学会員共同研究者：矢作和規)

073. Group A *Streptococcus* を起因菌とした胃蜂窩織炎の1例

自治医科大学附属病院臨床感染症センター感染症科

神永 洋彰, 鈴木 潤, 岡部 太郎
大西 翼, 秋根 大, 笹原 鉄平
外島 正樹, 畠山 修司, 森澤 雄司

症例は78歳女性。入院1週間前より39℃の発熱・心窩部痛を認め、徐々に増悪したため当院を受診した。造影CTでは胃壁のびまん性肥厚と周囲脂肪織濃度の上昇があり、上部消化管内視鏡検査でも胃潰瘍周囲に広範なびまん性壁肥厚を認めたことから、胃蜂窩織炎と診断し、VCM+PIPC/TAZ+CLDMで治療を開始した。血液培養でGroup A *Streptococcus* (GAS) が検出され、薬剤感受性をもと

にABPC/SBTへのde-escalationを行い、治療を25日間行った。その後、臨床症状・上部消化管内視鏡検査・血液検査・CT検査所見はいずれも改善した。GASは一般的には咽頭炎や蜂窩織炎を起こす菌であるが、胃蜂窩織炎を起こしたという報告は稀である。

076. 腹膜炎、腹腔内膿瘍を呈した *Campylobacter fetus* 菌血症の1例

関東労災病院救急総合診療科¹⁾, 同感染症治療管理部²⁾

星 加奈子¹⁾ 吉井 肇¹⁾ 遠藤 拓郎¹⁾
名倉 功二¹⁾ 丹羽 一貴²⁾

【症例】50歳女性。

【主訴】発熱、下腹部痛。

【既往歴】自然分娩2回、22歳：卵巣嚢腫で卵巣摘出術、33歳：子宮筋腫。

【現病歴】X-6日に発熱、下腹部痛が出現、X-3日に当院を受診、血液培養採取の後、腎盂腎炎の診断にてAMPC/CVAを処方した。帰宅後から1日5回の水様便が出現した。X日に血液培養からグラム陰性らせん菌が検出されたため、入院とし、MEPMに抗菌薬を変更した。X+1日に嘔気、腹部膨満が出現、造影CTにて右傍正中の小腸閉塞、口側の腸管拡張及び液体貯留、ダグラス窩及び子宮前面の腹腔内膿瘍を認めた。free airは認めなかった。小腸閉塞の原因は術後の癒着が疑われ、胃管挿入、絶食とした。Campylobacter jejuni 感染症も考慮しAZMを追加した。X+3日に症状は改善傾向となったため経口摂取を開始した。X+8日、造影CTで膿瘍は著明に縮小、小腸閉塞は改善した。血液培養のグラム陰性らせん菌はPCRにてCampylobacter fetus と判明し、AZMは中止しMEPMを継続した。X+11日に退院とした。

【考察】C. fetus は生肉摂取に関連し、免疫不全者の心内膜炎、関節炎、新生児の敗血症、髄膜炎、脳膿瘍、妊婦の流産、腹膜透析患者や肝硬変患者の特発性細菌性腹膜炎などの症例報告がある。消化管穿孔を伴わない腹膜炎、腹腔内膿瘍を呈したC. fetus 菌血症に対し、内科的治療のみで良好な転帰を得た、非常に稀な症例を経験したため文献的考察を含めて報告する。

077. サルモネラ腸炎により急性腎不全となった慢性腎臓病の1例

国立病院機構高崎総合医療センター総合診療科
合田 史

【症例】81歳女性。

【主訴】下痢、嘔吐、発熱。

【経過】薬剤性心筋症、慢性心不全、糖尿病、CKDのため当院通院中だったが、某日朝より下痢、嘔吐頻回に認め、発熱、体動困難もあり救急搬送された。搬送時意識は清明、体温40.2℃、血圧158/76mmHg、脈拍112回/分、呼吸数30回/分であり、腹部は膨満していたが圧痛はなく下肢浮腫も認めなかった。白血球27,800/μL、Hb 9.0g/dL、血清クレアチニン3.1mg/dL、BUN 40.2mg/dL、HbA1c 6.7%、

CRP 3.10mg/dLと異常認め、便培養にて *Salmonella* 菌 (non-typhoidal) が検出されサルモネラ腸炎と診断した。抗菌薬は投与せず、補液による加療を開始し、入院翌日には解熱傾向認めた。しかし第9病日には血清クレアチニン 12mg/dLと上昇し、動脈血 pH 7.193とアシドーシスも来たため血液透析を行った。また下痢も持続し腸炎が遷延していると考え SBT/CPZ の投与も開始した。以後下痢は軽減し、腎機能も徐々に改善したため血液透析は計3回行い終了とした。

【考察】心不全、慢性腎臓病を基礎疾患にもつ高齢者が、サルモネラ腸炎により血液透析を必要とした症例を経験した。サルモネラ腸炎に急性腎不全を合併した症例はこれまでも報告されており、高度脱水や敗血症性ショックが原因とされている。今回の症例はショックには至らなかったものの、80歳以上の高齢者であり容易に脱水となり易く、慢性腎臓病の急性増悪、急性腎不全に至ったと考えられた。

081. 黄色ブドウ球菌による化膿性脊椎炎より多発性転移巣を呈したと考えられる肝硬変患者の1例

社団法人浅ノ川浅ノ川総合病院内科

米山 宏

60歳代男性。以前より非代償性アルコール性肝硬変を指摘も放置。今回上背部の電撃痛を訴え救急搬送となった。身体所見上腹部膨満著明。胸椎 MRI の T2 強調画像にて第4、第5胸椎および椎間板の高信号像を認め、第4胸椎は圧潰し脊柱管への圧迫を認めた。また全身の造影 CT では傍脊柱膿瘍、左胸鎖関節炎、右腎膿瘍の所見を認めた。大量の腹水を認め、穿刺にて多核細胞数 379/uL と高値であり培養にて黄色ブドウ球菌 (MSSA) が検出された。血液培養、尿培養、傍脊柱膿瘍よりも MSSA が検出され、第4、第5胸椎化膿性脊椎炎、直接進展として傍脊柱膿瘍、転移巣として右腎膿瘍、特発性細菌性腹膜炎、左胸鎖関節炎と診断した。

初期治療として CFPM 3g/日にて開始、培養結果判明後は CEZ 6g/日に変更。下肢筋力低下、感覚脱失、膀胱直腸障害を認めたが、全身状態不良であり手術適応はないと考えた。抗菌薬は10週間継続し終了としたが、胸椎の不安定性のため ADL はベッド上受動座位に制限され、療養型病院に転院となった。

肝硬変に合併した化膿性脊椎炎は神経学的後遺症など合併症を起し易く、院内死亡率も高いことが報告されている。また特発性細菌性腹膜炎を併発した場合、高率に急性腎不全を合併することが報告されており、積極的に診断し、早期に対応する必要があると考えられた。

082. 持続ドレナージが奏効した左大腿部および臀部筋肉結核の1症例

横須賀市立うわまち病院総合内科

福味 禎子, 加藤 薫, 飯田 浩之

症例は84歳、男性。3カ月前から特に誘因なく左股関節痛が出現。2カ月前からは発熱と食欲低下がみられていた。貧血および炎症反応上昇精査のため紹介受診となり、

慢性膀胱炎の診断で抗菌薬投与となったが、左大腿部腫脹が出現。左股関節痛も増強しており股関節疾患を疑い左股関節 MRI を施行した。左大腿骨大転子部に脂肪抑制 T2 強調画像で高信号が、左股関節周囲の殿筋および大腿四頭筋に嚢胞性病変がみられた。骨髓炎および大腿部膿瘍の診断で試験穿刺したところ、ガフキー2号、結核菌 DNA-PCR 陽性となり筋肉結核の診断となった。4剤併用で治療を開始し自覚症状と炎症所見の改善がみられていたが、1.5カ月ほど内服したところで発熱と左大腿部腫脹が増大、切開排膿目的で入院となった。左大腿部にドレナージを留置し 800mL 穿刺排膿後持続吸引を開始した。第3病日には左大腿部から臀部の腫脹、熱感、疼痛は消失。第8病日から抗結核薬は2剤に減量した。第41病日の造影 CT では膿瘍部分は著しく縮小しており、炎症反応も改善傾向となったため第49病日にドレナージを抜去、症状の再燃なく経過し第65病日に退院となった。その後は9カ月間の内服を終了し2年間の経過観察期間も終了した。肺外結核の中でも、筋・骨格系の結核は非常に珍しく、特に筋肉結核は全結核の 0.015% と報告されていた。稀な理由として、筋骨格系が偏性好気性菌である結核菌にとって増殖しにくい状態にあることが挙げられている。進展様式としては周囲の骨、滑膜からの直接浸潤がほとんどで、治療は抗結核薬の長期間投与とデブリドマンやドレナージなどの外科的処置が行われていた。今回抗結核薬の長期投与と持続ドレナージが奏効した筋肉結核を経験したので症例提示をした。

083. *Aeromonas* 属による化膿性脊椎椎間板炎の1例 県立広島病院総合診療科

赤木 孝暢, 広沢 秀泰

谷口 智宏, 岡本 健志

【症例】変形性股関節症を基礎疾患にもつ66歳女性。2016年11月27日夕方より突然左腰背部痛を自覚した。11月30日に悪寒、戦慄を伴い、体熱感があったが体温測定しなかった。腰痛増悪するため、12月1日近医整形外科受診、鎮痛剤注射投与後も改善せず、翌日 38.9℃ の発熱あり同院入院となった。入院後、CMZ 投与するも発熱継続するため、不明熱として12月4日当院へ転院となった。腰椎 MRI で L3/4 に化膿性脊椎椎間板炎を認め、起因菌不明のため MEPM 1.0g q8h 投与とした。前医での血液培養にて *Aeromonas* 属を検出、薬剤感受性結果より CEZ に感受性有していたため入院6日目に CEZ 2.0g q8h 投与へ変更した。経静脈的に43日間抗菌薬投与とした時点で、発熱は改善、血液検査で WBC、CRP も低下していたため入院44日目に LVFX 500mg/日へ変更した。入院55日目に自宅退院、外来治療へ変更して計68日間抗菌薬投与として治療終了した。その後、再燃は認めていない。

【考察】*Aeromonas* 属は淡水域の常在菌ではあるが、河川水のみならず沿岸海水からも分離される。本患者は水環境のエピソード有していないが、沿岸部に居住しており *Aeromonas* 属への暴露環境にあったと考える。侵入部位を疑う明らかな身体所見はなく、微小な創から体内に侵入

し血行性に播種され、腰椎椎間板で増殖したと推測する。下痢症、創傷感染の起因菌であることは多いが、化膿性脊椎椎間板炎の報告は稀でありここに報告する。

084. 緑膿菌や腸球菌、嫌気性菌を含めた複数菌による慢性骨髄炎の治療としてモキシフロキサシンへの経口スイッチを行った1例

仙台市立病院感染症内科

八田 益充

【症例】55歳女性。10年前に農作業中に右脛骨開放骨折を受傷し、近医にて創洗浄、デブリードマン、創外固定を経て観血的整復固定術が行われた。その後同部位の骨髄炎を繰り返して慢性骨髄炎に移行し、右下腿の皮膚瘻孔部位に間欠的な発赤、排膿を認めていたが、その都度近医にて静注および内服抗菌薬などで経過観察されていた。2015年10月根治手術目的に当院に紹介入院した。入院後17日目に病巣搔破術が行われ、骨髄組織培養からは緑膿菌、*Enterococcus faecalis*、*Prevotella bivia*、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*、*Actinomyces odontolyticus* が検出された。周術期よりVCM+CAZ+MINOによる治療を開始したが、血管痛のために継続が困難となり、培養結果も参考に最終的にMEPM単剤へ変更した。二期的に行われた骨移植術時に骨髄組織培養が採取されたが、その陰性化を確認後に早期退院を目指してモキシフロキサシン(MFLX)400mg/日内服へ切り替え退院した。治療期間としては上記静注抗菌薬を9週間、MFLX内服を8週間継続した。MFLX内服中は著明な副作用を認めず、終了後の再燃徴候も認められていない。

【考察】MFLXは骨移行性も良好で、骨髄炎のoral switchのレジメの1つとして言及する文献もあるが、骨髄炎に長期間用いた実際の報告は国内外を含め少ない。国内では骨髄炎に対するMFLXの保険適用はないが、緑膿菌や腸球菌などの難治性細菌および嫌気性菌との混合感染例においては選択肢の一つとなりうると考えられた。

(非学会員共同研究者：猪苗代敬、佐野博高、阿部博男；仙台市立病院整形外科)

085. 異なる経過を辿った小児大腿骨遠位骨端部骨髄炎の2例

福島県立医科大学整形外科

沼崎 広法、紺野 慎一

小児骨髄炎は骨幹端部に多く、骨端部での発症は稀である。

【症例1：1歳6カ月女児】主訴は発熱と左膝関節痛である。当科初診の9日前から発熱と左膝痛が出現し、近医より当科へ紹介された。左膝関節穿刺で膿性関節液を認め、関節液培養で*Streptococcus pneumoniae*が検出された。化膿性膝関節炎と診断し、発症後2週で鏡視下ドレナージ術を施行した。しかし、術後4週で炎症が再燃し、単純X線で左大腿骨遠位骨端部に円形の骨透亮像が認められた。この時点で発症後2週の単純X線を振り返ると、同部に骨透亮像が確認できた。大腿骨遠位骨端部骨髄炎が関節内に

波及し、化膿性膝関節炎を発症したと考え、関節切開下でのデブリードマンを施行した。術後11年の現在、膝関節の屈曲は130度と制限を残し、正座が困難であるが、それ以外に日常生活の支障はなく、スポーツも普通に行っている。

【症例2：5歳女児】主訴は右膝痛である。5日前から右膝痛が出現したため近医を受診し、発症後2週の単純X線で大腿骨遠位骨端部に円形の骨透亮像を認め、CRP 2.5と軽度の上昇を認めた。MRIで同部にT1低信号・T2高信号の病変を認め、骨腫瘍等を疑われ当科へ紹介された。発症から25日の当科初診時点で右膝痛は消失し、CRPは正常化していた。単純X線で骨透亮像の縮小傾向を認めた。大腿骨遠位骨端部骨髄炎と考え抗菌薬の内服にて外来で経過を観察している。

086. リウマチ熱に罹患した成人Down症患者の1例

群馬大学大学院医学系研究科救急医学¹⁾、群馬大学医学部附属病院感染制御部²⁾、同 検査部³⁾

一色 雄太¹⁾ 青木 誠¹⁾ 萩原 周一¹⁾

村田 将人¹⁾ 澤田 悠輔¹⁾ 大嶋 清宏¹⁾

馬渡 桃子²⁾ 奈良 誠人²⁾ 木村 孝穂³⁾

【症例】30代男性。出生時にDown症と診断され、17歳時にASDに対し手術歴あり。

【現病歴】嘔吐、発熱で発症し、4日後に右膝関節痛を生じ近医でレボフロキサシンを処方されるも改善せず、3日後に右足関節痛、さらに6日後に左足関節痛も生じ、体動困難となったため当院へ救急搬送された。

【来院時現症】GCS E4V4M6、体温38.6℃、脈拍65回/分、血圧115/45mmHg、呼吸数15回/分、SpO₂ 96% (室内気)であった。血液検査では白血球数33,300/μL、CRP 9.98mg/dLと高値だった。

【来院後経過】発熱以外のバイタルは安定していたが、菌血症の鑑別のため血液培養を提出しセフトリアキソンを開始した。関節は自発痛、圧痛を認めるも腫脹は明らかでなく、関節穿刺は困難であった。全身のCT撮影でも明らかな感染巣は指摘できなかった。呼吸器症状は認めなかったが、第4病日に入院時の喀痰培養から*Streptococcus pyogenes* (Group A)が検出され、症状と経過に加えASLOも高値であったことから、リウマチ熱と診断した。アスピリンの内服を開始し症状は改善した。感染性心内膜炎の除外目的に経胸壁心エコーを施行したが異常なく、第14病日に退院した。本国ではリウマチ熱は頻度の少ない疾患であり、成人では稀であるため、文献的考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者：中島 潤、市川優美、金子 稔)

087. ヒトパレコウイルス3型感染症例と尿中β2ミクログロブリン値との関連

埼玉医科大学医学研究センター

町田 早苗

【目的】ヒトパレコウイルス3型(Human Parechovirus: HPeV3)は、特に生後数カ月未満の早期乳児に髄膜

炎や敗血症を起こし重症となることが多い。最近の報告で HPeV3 と血清フェリチン値との関連が示唆され、診断に有用になる可能性もある。また、血球貪食症候群様疾患を起こすとの報告もある。2014年にわが国で全国的に流行があり、HPeV3の感染が確認された症例について検査データの詳細な解析をしたので報告する。

【方法】2014年5月から2015年2月間に高熱、ウイルス性咽頭炎、脳炎、ウイルス性髄膜炎を呈し、HPeV検出を HPeV 5'UTR 領域と HPeV VP1 領域を検出する RT-PCR を行い、HPeV3陽性症例となった症例の検査データを解析した。検査データの統計学的解析には2010年と2015年に検出されたエンテロウイルス陽性症例と比較し Mann-Whitney U test で検定した。

【成績】HPeV3感染が確認された7症例のうち、発疹や網状チアノーゼを呈した2症例では血清フェリチン値が高値であったが、他症例では基準値であった。血液中の白血球数が少ない症例は7症例中3症例に認められたが、ヘモグロブリン値、赤血球値は異常なく、血球貪食症候群様疾患と示唆される症例はなかった。しかし、血球貪食症候群で高値となると言われている尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン値を2010年から2015年のエンテロウイルス陽性症例との比較検定すると優位に高値と確認された。

【結論】高尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンが HPeV3 感染指標になる可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者：盛田英司、山崎太郎、徳山研一、大竹 明；埼玉医科大学小児科)

088. 小児のヒトメタニューモウイルス下気道感染症の臨床像

東京女子医科大学八千代医療センター小児科

濱田 洋通, 徳武 翔子

【背景と目的】2014年の当地方会において集中治療を必要とした小児呼吸器感染症から検出されるウイルスのプロファイルを報告した。2年間38名のうち82%にウイルスが検出され、ヒトメタニューモウイルス (hMPV) は2番目に多く9名に検出された。しかし hMPV 感染症の重症化のエビデンスが不十分であった。そこで今回は3年間に入院加療した hMPV 感染症の臨床像を検討した。

【対象と方法】2014年から2016年まで、hMPV 下気道感染症の入院小児92例を対象とした。hMPV の検出は抗原迅速検査で行った。肺炎の診断は胸部 X 線所見によった。臨床情報を診療録から後方視的に検討した (当大学倫理委員会承認)。

【結果】生後2カ月から8歳 (中央値2歳) で、6カ月未満が9名 (10%) であった。男39女53と女児が多かった。肺炎は67例 (73%) と多い。入院病日は中央値4日と早く、低酸素血症による入院であった (入院時酸素飽和度は平均92%)。最高体温が平均39.4℃と高かった。PICU入室は24名で呼吸器装着は21名 (23%) であった。死亡が1名おり、肺炎後にARDSに進展し広範囲の間質性肺炎による呼吸不全であった。

【考察とまとめ】入院例の検討でありコホートを設定した前向き検討ではなく、診断の感度特異度について限界があるものの、小児において hMPV 感染症は重症化例もあり注意深い観察と迅速な治療介入が必要である。

089. RS ウイルス感染症に伴う中枢神経症状を呈した小児例の臨床的検討

東京医科大学医学部小児科学分野

武 義基, 森地振一郎, 柏木 保代

牛尾 方信, 河島 尚志

RS ウイルス (respiratory syncytial virus : RSV) は乳児期の感染により、細気管支炎をはじめとする重篤な下気道感染症を引き起こすことで知られている。一方、我々はこれまで心肺停止例を含め、けいれん、意識障害、ADH 不適合分泌症候群 (SIADH) 等の中枢神経症状を呈した RSV 感染症に関する病態を報告してきた。今回、当院および関連施設で経験した RSV 脳症の臨床経過を転帰も含めて検討した。

【対象症例】症例は11例 (男女=6:5) で、発症月齢は日齢14から36カ月 (平均月齢16.5カ月) であった。

【結果】水口らの提唱した脳症分類では代謝異常型1例、高サイトカイン型2例、興奮毒性型4例、分類不能型4例であった。頭部画像では脳浮腫像や脳血流低下等の所見を呈した。神経学的予後を含む転帰は重度四肢麻痺2例、精神発達遅滞4例、後遺症なし5例であった。特に高サイトカイン型と代謝異常型では神経学的後遺症が残存する例が多かった。

【結語】新生児を除き、乳幼児期における RSV 脳症は基礎疾患の有無が予後不良のリスク因子と考えられる。また半数以上で麻痺や精神遅滞などの神経学的後遺症を残しており、初期対応の時点で速やかに集学的治療に移行できるよう疾患概念の啓蒙をすすめていく必要がある。

090. 2015~16年シーズンの本邦におけるRSウイルスの分子疫学研究

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健¹⁾、静岡厚生病院小児科²⁾、国立三重病院小児科³⁾、しまだ小児科⁴⁾

田邊 郁望¹⁾ 日比野亮信¹⁾ 田中 敏博²⁾

谷口 清州³⁾ 中村 晴奈³⁾ 菖蒲川由郷¹⁾

齋藤 玲子¹⁾ 島田 康⁴⁾

【背景】近年、RS ウイルス (RSV) 患者数増加の報告が相次ぎ、中でも遺伝子型と重症化との関連に注目が集まっている。本研究では RSV の分子疫学研究と、遺伝子型による入院の割合の差の検討を行った。

【対象と方法】9都道府県9カ所の医療機関と協力し、急性呼吸器症状で外来受診または入院した6歳未満の小児326例を対象とした。迅速診断キットで陽性・陰性症例の鼻汁検体を採取し、患者基礎情報と臨床経過を記録した。

【結果】2015~16シーズンはA型、B型の混合流行が観られ、その割合は全体で約1:1 (A型42.1%、B型50.9%、型別不能7%) であったが、地域により優勢となる型は異

なっていた。遺伝子型判定では、A型はON1型(95.9%)とNA1型(4.1%)の2つの型、B型はBA9型(100%)のみが検出された。入院割合の比較では、入院(ON1型64.3%、BA9型35.7%)と外来(ON1型51%、BA9型49%)で有意な差はなかった。

【考察】本研究の遺伝子解析では地域によって遺伝子配列に明確な差は見られなかったことから、よく似た遺伝子配列の株が全国で流行していたことが示唆された。しかし沖縄ではB型で変異を多く持つ株も1株検出されており、今後そういった株がRSVの流行にどう関係していくのかを監視するため、次シーズンも引き続き調査を行っていきたい。入院率や重症化についても、継続してさらなる検討を行いたい。

(非学会員共同研究者：佐野康子、永井崇雄、加地はるみ、富本和彦、西藤成雄、長田伸夫、島田 康、浜端宏英、八神 錬)

091. 意識障害が疑われた乳児ボツリヌス症の1例

東邦大学医療センター大森病院小児科¹⁾、同 臨床検査部²⁾

澤 友歌¹⁾ 植田有紀子¹⁾ 佐々木雅一²⁾
村上日奈子²⁾ 館田 一博²⁾ 小原 明¹⁾

【はじめに】乳児ボツリヌス症は、経口摂取されたボツリヌス菌が消化管内に定着して産生した毒素により発症する神経・筋の麻痺性疾患である。米国では年間100例の報告があるが、本邦では1986年以降、本症例が34例目と稀な疾患である。

【症例】ぐったりすることを主訴に受診した10カ月女児。出生歴や発達に異常はない。発症の1カ月前から離乳食開始。はちみつ摂取歴はない。来院3日前から徐々に、座位保持困難、起床困難が進行。来院時は、意識レベルGCSE 4V2M1で、発声、追視がなく、筋緊張が低下(floppy infant)、引き起こし反応でhead lagがあった。入院直後に球麻痺も出現し、入院12時間後呼吸停止となり人工呼吸管理を開始した。入院時の血液検査、頭部CT、脳波では異常は認められなかった。髄液細胞数、糖、タンパクは正常だが、髄圧が31cm H₂Oと上昇していた。入院後、便秘、瞳孔散大、対光反射緩慢、腱反射低下が進行した。臨床的にボツリヌス症を疑い精査を行った。反復刺激筋電図で20%の漸増現象を認め、便検体でA型ボツリヌス毒素陽性、便培養で*Clostridium botulinum* が同定され、乳児ボツリヌス症と診断した。環境調査が実施されたが、感染経路は特定されなかった。

【考察】ボツリヌス症は弛緩性麻痺を主体とする疾患で、意識障害は認めない。しかし、乳児では筋麻痺を伴っていると意識障害の判断は困難であり、臨床症状から本疾患を疑い精査を進めることが重要である。

092. 小児病院における血液培養精度の検討

埼玉県立小児医療センター感染免疫科

高野 忠将, 上島 洋二, 佐藤 智
菅沼 栄介, 川野 豊

【はじめに】小児科領域において血液培養検出細菌についての報告は多数認められるが、1,000患者・日当たりの血液培養採取数、複数セット採取率を含めた総合的な血液培養の採取状況を評価した報告は少ない。今回我々は、Antimicrobial Stewardship Programの一環として自施設の血液培養採取状況を評価したので報告する。

【方法】2014年1月1日から2015年12月31日までの2年間に埼玉県立小児医療センター内で採取された血液培養について、診療録より必要項目を抽出し後方的に検討した。コアグラゼ陰性ブドウ球菌、*Propionibacterium acnes*、*Micrococcus* 属、 α -*Streptococcus*、*Corynebacterium* 属、*Bacillus* 属等が検出され、診療録より汚染菌と判断されたものは陽性検体から除外した。

【結果】血液培養提出件数は4,765件で、汚染菌44件だった。1,000患者・日当たりの血液培養採取数は28.3件、培養陽性件数は246件(5.16%)、複数セット採取率は158件(3.32%)だった。検出細菌はコアグラゼ陰性ブドウ球菌、腸内細菌群の順に多かった。

【考察】1,000患者・日当たりの血液培養採取数は、CUMITECHの推奨よりも少なかったが、国内の報告と比較すると同等だった。培養陽性率は推奨値下限で、複数セット率も極めて低値だった。検出された細菌はカテーテル感染に起因するものが主体だった。2016年7月から9月についても同様に集計したところ、血液培養陽性率は6.06%、1,000患者・日当たりの培養採取数は29.6件、複数セット採取率は4.66%と差はなかった。

【結論】カテーテル感染、敗血症の感度を上げるため、血液培養採取数や複数セット率向上の必要がある。

093. 先天梅毒について、児の臨床像・治療実態および児の親の梅毒感染・治療に関連する背景を明らかにする研究

国立感染症研究所実地疫学専門家養成コース(FETP)¹⁾、国立感染症研究所感染症疫学センター²⁾、東京医科大学病院渡航者医療センター³⁾、国立国際医療研究センター国際感染症センター国際感染症対策室⁴⁾、国立感染症研究所細菌第一部⁵⁾

金井 瑞恵¹⁾ 島田 智恵²⁾ 有馬 雄三²⁾
砂川 富正²⁾ 多田 有希³⁾ 堀 成美⁴⁾
高橋 琢理²⁾ 大西 真⁵⁾ 松井 珠乃²⁾
大石 和徳²⁾

近年の梅毒報告数増加に伴い、先天梅毒報告数も増加傾向にある。本邦では先天梅毒の包括的な情報は限られており、これらを明らかにすることを目的に厚生労働科学研究班による疫学研究を開始した。

対象は2016年3~7月に感染症発生动向調査に報告された先天梅毒6例中、母親に同意が得られた5例で、方法は質問紙と面談による。主治医と母親からの情報収集であった。母親の社会背景は10代の若年妊娠2例、未婚4例、性産業従事歴あり2例、妊婦健診が未受診もしくは不定期2例、定期受診3例であった。定期受診のあった2例は妊娠

初期の梅毒検査が陰性で、妊娠中に発熱・発疹等を認めた。他1例は梅毒感染の既往があり、妊娠初期検査結果の評価が困難だった。先天梅毒児は、早産児4例で、炎症反応高値、肝脾腫、肝障害、低血糖、血小板減少等の症状・所見を認めた。FTA-ABS IgM 抗体陽性が4例、胎盤PCR陽性が1例で、全例0カ月で診断された。4例はPCG 10日間、1例はABPC 14日間静注で治療された。

先天梅毒の母親は、若年妊娠、未婚、性産業従事歴あり、妊婦健診が未受診もしくは不定期である等の背景を持つことが示唆され、このような妊婦に対する妊娠中期・後期の梅毒検査の実施や、出生児の診療の際に先天梅毒を鑑別に挙げるのが、先天梅毒の発生予防と適切な診療のためには重要である。

094. 非 HIV 患者における ST 合剤使用困難ニューモシスチス肺炎に対するアトバコンの使用経験

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

小林 智史, 齊藤 充史, 錦織 博貴
黒沼 幸治, 高橋 弘毅

ニューモシスチス肺炎（以下PCP）の発症予防や治療の第一選択薬はST合剤であるが、発熱や薬疹、肝・腎機能障害などの副作用のため使用困難な症例がある。アトバコンはST合剤の使用が困難な場合に使用可能な薬剤であり、本邦では2012年4月に発売となった。近年ステロイドや免疫抑制剤、生物学的製剤などの使用頻度が増えており、非HIV患者におけるPCPの発症が増加している。非HIV患者におけるPCPは、HIV患者と比較すると診断が難しく、発症すると病状進行が急速で予後不良とされる。HIV患者におけるPCPの発症予防や治療において、アトバコンの安全性や有効性を示した報告は数多く見られるが、非HIV患者における報告は少ない。

当科において、2014年4月から2016年3月までにST合剤使用困難症例に対しアトバコンを使用した非HIV患者は、発症予防投与6例、治療投与3例の計9例であった。発症予防投与症例では、全例ST合剤による副作用のためアトバコンが使用された。アトバコンへの変更後は、副作用を認めず予防投与を完遂することができ、PCP発症も認めなかった。治療投与症例では、軽症から中等症の2例では治癒が得られたが、CMV肺炎を合併し重症な呼吸不全を呈した1例では治療効果を得ることができず死亡した。

アトバコンは、ST合剤使用困難な非HIV患者におけるPCPの発症予防や治療において、HIV感染症患者と同様に安全性が高く、有効である可能性が示唆された。

096. 非 HIV ニューモシスチス肺炎 27 例の予後に関する後方視的研究

NTT 東日本関東病院

古川龍太郎, 白井 一裕

【目的】ニューモシスチス肺炎（PCP）は免疫不全を背景に発症する予後不良な感染症だが、予防・治療法が確立し

ている。当院で経験したPCPの予後（30日死亡）を調査し、特に予防を考慮すべき対象について検討した。

【方法】2004年から2016年5月に当院で入院加療されたヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症を伴わないPCP連続27例を後方視的に検討した。病歴、LDH・βDグルカン高値、胸部CT所見からPCPと診断し、ニューモシスチス・イロベチの微生物学的証明を診断必須項目としなかった。

【結果】年齢中央値75歳、男性23例。基礎疾患は悪性腫瘍12例、間質性肺炎8例、膠原病3例、皮膚疾患2例、腎疾患1例、不明1例。使用中の薬剤はステロイド23例（プレドニゾロン（PSL）換算平均31mg）、抗悪性腫瘍薬11例、その他免疫抑制薬5例。PCP予防がなされていた例はなかった。初期治療はST合剤26例、アトバコン1例、メチルプレドニゾロン500mg/日以上ステロイド大量療法が26例で併用された。30日死亡8例（30%）。年齢中央値75.5歳、男性7例。6例は間質性肺炎加療中でPSL40mg/日以上ステロイド投与を受けていた。2例は肺癌の放射線療法後で放射線肺炎を疑われ、かつ全身ステロイド投与を受けていた。

【考察】間質性肺炎・放射線肺炎を背景とするPCPは30日死亡率が高く、積極的な予防の対象とすべきである。一方で肺に基礎疾患の乏しいPCPは適切な加療を行うことで比較的良好な予後が期待できる。

097. 慢性腎臓病患者の感染症についての検討

NTT 東日本関東病院 高血圧・腎臓内科

渋谷 祐子, 相馬 裕樹, 縣智 香子
関口 豊, 大内 治紀

【背景】腎機能低下患者や免疫抑制剤を使用する患者を診療する当科において、重症感染症を経験する。腎機能低下に伴い、感染症入院リスク上昇や、透析導入後の感染リスク増加の報告がある。

【目的】当科に感染症で入院した慢性腎臓病（CKD）患者の特徴、問題点を明らかにする。

【方法】対象は、感染症の入院もしくは入院中に感染症を合併したCKD患者134例である。対象患者のCKDの原因、腎機能、感染症の種類、起因菌、免疫抑制剤の使用について検討を行う。

【成績】男87例、女47例、年齢75.8±12.0歳。CKD原因は糖尿病56例、腎硬化症37例、慢性糸球体腎炎17例、その他25例。腎機能はsCr 2.9±2.3mg/dL、eGFR 33.8±29.7 mL/min/1.73m²。呼吸器感染症53例、尿路感染症38例、消化器感染症11例、起因菌は、*Escherichia coli* 20例（5例ESBL+）、*Klebsiella pneumoniae* 6例、MRSA 6例が上位であった。*Cryptococcus neoformans*、*Pneumocystis jirovecii*などが免疫抑制薬使用患者でみられ、腎機能低下のためST合剤の予防投与はされなかった。

【考察】透析患者では、過去の報告と同様に、呼吸器、尿路、皮膚感染症が多く、敗血症での入院と重症例も多く、死亡例も高齢者、糖尿病患者であった。透析導入前患者で

は、免疫抑制薬使用患者の特殊な感染症が認められた。

【結論】 HIV 感染や臓器移植後、造血幹細胞移植後などは ST 合剤投与の基準が定められている。また膠原病などの免疫抑制剤を頻回・多量に使用する領域では、経験的に予防投与が行われているが、コンセンサスは無い。CKD 患者では、感染症のリスクが上昇することを鑑み、PSL 投与例には、感染予防薬投与の意義を再考するよい機会を得た。

099. *Staphylococcus aureus* に対する抗血小板薬 (clopidogrel) の β ラクタム薬感受性増強効果に関する検討

東邦大学医学部微生物感染症学講座¹⁾, 東邦大学医療センター佐倉病院²⁾, 東京医科歯科大学医学部付属病院³⁾

小野 大輔¹⁾ 山口 哲央¹⁾ 佐藤 礼実²⁾
園田 史朗³⁾ 濱田 将風¹⁾ 石井 良和¹⁾
館田 一博¹⁾

【目的】 MRSA に抗血小板薬 ticlopidine を併用すると β ラクタム薬の MIC が低下するという報告がある (Maya A, et al. ACS Chem Biol 2013). 今回我々は, MRSA と MSSA を対象に, 臨床上使用頻度が高い抗血小板薬である clopidogrel (ICPD) の併用効果を, β ラクタム薬に抗 MRSA 薬, 非 β ラクタム薬を加え検討した。

【方法】 MRSA 6 株 (USA300, N315 を含む) に対し, 15 の β ラクタム薬, 4 つの抗 MRSA 薬, 4 つの非 β ラクタム薬において, CPD 濃度が 0, 1, 10, 100, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の液体培地で, 微量液体希釈法を用い MIC を測定した。次に, MSSA 5 株 (標準株を含む) に対し, CPD 併用効果が高かった 4 つの β ラクタム薬の MIC を同様に測定した。次に MRSA 30 株に対し, 4 つの β ラクタム薬の MIC を同様に測定した。

【結果】 MRSA 6 株に対し, CPD 濃度依存性に全 β ラクタム薬において MIC 低下 (1~6 管) を認めた。MIC 低下が著明であった OXA の MIC 平均は CPD0, 1, 10, 100, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でそれぞれ 28, 21, 11, 4, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, 抗 MRSA 薬と非 β ラクタム薬で有意な MIC 低下は認めなかった。また MSSA 5 株, MRSA 30 株に対し, CPD 濃度依存性に 4 つの β ラクタム薬全てで MIC が低下した (1~8 管)。

【結論】 MRSA, MSSA 双方に対し, CPD 濃度依存性に β ラクタム薬において MIC 低下を認めた。一方, 抗 MRSA 薬と非 β ラクタム薬では MIC 低下は認めなかった。今後, CPD の β ラクタム薬感受性増強効果の機序を検討し, 併せて提示する予定である。

101. フザリウム症の病型と *Fusarium solani* species complex (FSSC) の関連性について

千葉大学真菌医学研究センター

大口 弥里, 村長 保憲
渡辺 哲, 亀井 克彦
ヒトのフザリウム症は, 主に免疫抑制状態の患者に日和

見感染症として発症する播種感染型の深在性フザリウム症と, 外傷を契機として発症する局所感染型の表在性フザリウム症に大別される。フザリウム症原因菌の大半は *Fusarium solani* species complex (FSSC) であるが, FSSC は多くの菌種を含んでおり詳細な菌種と病型の関連性については十分検討されていない。本研究では本邦で分離された FSSC 臨床分離株 (深在性フザリウム症分離株 25 株, 表在性フザリウム症分離株 27 株) およびブラジル・カンピーナス大学との共同研究にて得られた FSSC 臨床分離株 (深在性フザリウム症分離株 14 株, 表在性フザリウム症分離株 60 株) について, 両病型と原因菌種の関連性を解析した。EF-1 α 遺伝子による相同性解析により対象株を同定し分子系統解析を行った結果, 2013 年に新種報告された *Fusarium petroliphilum* および *Fusarium keratoplasticum* のクラスターに深在性フザリウム症分離株が多く含まれる傾向が認められ, 特に *F. petroliphilum* に該当する 14 株全てが深在性フザリウム症分離株であった。また特定の地域・年での流行は認められなかったことから, これらの菌種がもつ何らかの特性がフザリウム症の病型に影響を及ぼす可能性が示唆され, 本菌種の病原性解明に繋がると考えられた。深在性フザリウム症はいわば致死性であり, その感染機構の解明は抗菌薬開発に結びつく手がかりとして期待される。

(非学会員共同研究者: M.L. Moretti)

104. MRSA plasma-biofilm の構造解析及びその機能に関する検討

東邦大学医療センター佐倉病院¹⁾, 東邦大学医学部微生物感染症学講座²⁾

佐藤 礼実¹⁾²⁾ 濱田 将風²⁾ 山口 哲央²⁾
石井 良和²⁾ 館田 一博²⁾

【背景・目的】 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) によるデバイス関連感染症は, MRSA が作り出す biofilm (BF) の影響により治療抵抗性を示すことがある。特に黄色ブドウ球菌はコアグラゼという血漿凝集素を産生し生体内ではフィブリンを含めた凝固因子を利用した強固な BF を形成していると考えられるが, その性質や機能は明らかになっていない。今回我々は, 血漿存在下に BF を作成し (plasma-BF), その構造を明らかにするとともに抗 MRSA 薬の浸透性など, MRSA plasma-BF の機能を評価した。

【方法】 菌株は BAA-1556 (USA 300 clone) と N315 (New York/Japan clone) を用いた。血漿存在下・非存在下での BF 形成量をクリスタルバイオレット (CV) 染色法で評価した。また, 共焦点レーザー顕微鏡を用いて 24 時間培養の BF 構造を観察し, 蛍光標識したバンコマイシンの BF 内部への浸透性を評価した。

【結果】 CV 染色法では, 血漿を添加することで BAA-1556 の BF 形成量は A595=0.97 から A595=2.23 へと著明な増加を認めた。N315 においても同様の傾向が認められた。共焦点レーザー顕微鏡における観察では, 血漿非存在下では

平坦で均一な BF が形成されていた。一方、血漿存在下では、不均一で起伏に富み、島状の BF が複数形成され、バンコマイシンの浸透性が低下した。

【結論】生体内における抗菌薬の耐性と MRSA-plasma-BF の関わりが示唆された。

105. 菌血症マウスモデルを用いた、わが国に dominant な CA-MRSA の病原性の検討

東邦大学医学部微生物・感染症学講座¹⁾、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学²⁾

園田 史朗¹⁾²⁾ 山口 哲央¹⁾ 佐藤 礼実¹⁾
青木弘太郎¹⁾ 梶原 千晶¹⁾ 木村聡一郎¹⁾
石井 良和¹⁾ 館田 一博¹⁾

【背景】米国では、USA 300 と呼ばれる PVL 陽性 CA-MRSA が高病原性・高伝播性により問題となっている。一方、本邦では PVL 陽性株は 10% 程度に過ぎず、TSST-1 陽性株が 30% を占めている。特に、ST8/SCCmec IV/TSST-1 陽性 (ST8/IV/T) 株は重症皮膚軟部感染症や、稀に敗血症、肺炎から分離されるが、ST8/IV/T 株の病原性はこれまではっきり示されてこなかった。今回我々は、この日本で dominant な株の病原性を調べるために、菌血症マウスモデルを通して、その特徴を比較検討した。

【方法】菌株は ST8/IV/T である TUM 14604 (臨床分離株)、BAA-1556 (USA 300; ATCC 標準株)、N315 (HAMRSA) を用いた。TUM 14604 は次世代シーケンサーを用いて、病原・調節遺伝子の保有状況を確認した。また、菌血症マウスモデルでは、BALB/c (メス、6 週齢) に $2 \sim 4 \times 10^7$ CFU/mouse の菌液を静注し、生存率、体重変化、さらに臓器 (腎・脾・血液) 内の菌数、サイトカイン、毒素を比較した。

【結果】TUM 14604 は N 315 よりも明らかに病原性が強く (死亡率 TUM 14604 60%, BAA-155 60%, N315 0%)、腎内菌量、サイトカイン (IL-6, IL-1 β , TNF α) も高値を示した。また、TUM 14604 は psm α , tst-1, agrA, rna3 の転写量が高値であった。

【結論】わが国に dominant な CA-MRSA である ST8/IV/T 株が USA300 株と同等の危険性を持つ可能性が示唆された。TUM 14604 における病原性は、agr システム活性化に伴う TSST-1 産生増加が一因かもしれない。

107. MLST 解析からみえる肺炎球菌の diversity

慶應義塾大学医学部感染症学教室

高田美佐子、諸角美由紀
生方 公子、岩田 敏

【目的・方法】わが国では、世界でも類を見ない速さで少子化・超高齢化を迎えている。経済のグローバル化や交通網の発達による人々の移動は、今まで局所的であった感染症を短期間で世界中へ拡散させている。肺炎球菌も例外ではなく、常在菌の一面を持つ一方で、このような時代の変化に伴い、ヒトと共に容易に移動・拡散できるツールを取得したともいえる。そこで、multi locus sequence typing

(MLST) からみた肺炎球菌の特徴について、ゲノム上の保存性の高い 7 つの house keeping gene を解析し、Web サイトを通じて解析データに ST 番号を取得し、世界中から登録された菌株との比較・解析を行った。我々は、現在までに精査依頼を受けた成人侵袭性肺炎球菌感染症 (IPD) 由来株約 900 株の莢膜型、耐性遺伝子型、MLST 解析を行った。

【結果・考察】MLST 解析の結果、莢膜型 3 型 (ムコイド株) のようにその特徴的構造により変異が生じにくいものと、サブタイプの多い莢膜型 6, 15, 23 型では莢膜型の diversity と遺伝子変異との関連性がわかりつつある。このように肺炎球菌の diversity は、菌が棲息環境に柔軟に適応しつつ、進化し続けている事を示唆する。世界との距離が近くなった今、今後も分子疫学レベルでの解析が不可欠である。

108. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRA) の病原性及び抗菌薬による治療効果の昆虫代替モデルを用いた評価

帝京大学医学部微生物学講座

西田 智、上田たかね、祖母井庸之
海野 雄加、鴨志田 剛、佐藤 義則
永川 茂、斧 康雄

【目的】薬剤耐性菌を用いた動物実験では、動物飼育室の環境汚染や倫理的な問題が生じる。昆虫を用いた病原性細菌の評価系は免疫活性化物質や抗菌薬の *in vivo* 評価系として近年注目されている。我々は多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MDRA) を含む臨床分離株の病原性を評価することを目的として、*Galleria mellonella* の幼虫を代替宿主として感染実験を行った。また、抗菌薬による治療効果試験を行った。

【方法】*G. mellonella* 幼虫に $10^3 \sim 10^7$ CFU/mL に調製した *A. baumannii* の菌液 10 μ L を体液中に注射した。その後 37 $^{\circ}$ C、24 時間後の生存率を測定した。抗菌薬による治療効果は、MDRA を注射後、0.1 及び 1 mg/mL に調製した抗菌薬 10 μ L を体液中に注射した。抗菌薬の MIC は微量液体希釈法によって決定した。

【結果】*A. baumannii* 標準株 ATCC 19606 及び臨床分離株を *G. mellonella* 幼虫に接種すると、いずれの株も接種菌数依存的に生存率の低下が認められた。また、MDRA 株は *A. baumannii* 標準株に比べ病原性が強かった。更に、各種抗菌薬を用いた MDRA 感染実験においてコリスチン、ポリミキシン B、ミノサイクリンなどの有効性が評価できた。

【考察】*G. mellonella* 幼虫を用いた感染実験により MDRA の病原性及び抗菌薬による治療効果を迅速に評価することが出来た。本実験系は MDRA に対する新薬開発などに利用できると思われる。

112. 小児肺炎例から分離された *Mycoplasma pneumoniae* の Multilocus Sequence Typing (MLST) 解析

慶應義塾大学医学部感染症学教室

安藤万里子, 諸角美由紀, 足立 容子
高田美佐子, 生方 公子, 岩田 敏

【目的】マクロライド系 (ML) 薬耐性 *Mycoplasma pneumoniae* (マイコプラズマ) (MRMP) は, 2000 年に我が国で初めて分離・報告され, それ以降, 国内での小児の MRMP 感染者数は経年的に増加している. 近年, 本菌の疫学情報を比較・共有するために, ゲノム上の 8 つの house keeping 遺伝子を解析する Multilocus Sequence Typing (MLST) 法が注目されている. そこで, 当研究室において分離・保存してきたマイコプラズマ菌の MLST 解析を試みた.

【方法】2002 年から 2015 年の期間に小児肺炎例から分離されたマイコプラズマ 75 株 (MRMP: 41 株, ML 薬感性マイコプラズマ (MSMP): 34 株) を対象とした. MLST 解析では, 8 遺伝子 (*ppa*, *pgm*, *gyrB*, *gmk*, *glyA*, *atpA*, *arcC*, *adk*) の解析を行った.

【結果】MRMP では Sequence Type (ST) 3 型が 36 株 (90%) と最も多く, 次いで ST14 が 3 株, ST13 が 1 株, ST2 が 1 株であった. ML 薬の耐性に関わる 23SrRNA 遺伝子上の変異部位の違いにおいては, 最も頻度の高い A2063G と A2063T, C2617A 変異株は, そのほとんどが ST3 であったが, A2064G 変異株の ST は ST13 と ST14 であった. 一方, MSMP は ST14 が 17 株, ST3 が 11 株, ST2 が 2 株, ST7 が 2 株と多様であった.

【結論】MRMP は 90% が ST3 であり, 同型のマイコプラズマが流行していたと推定された. 今後, 国内での分離年や分離地域による ST の違いを比較し, 更に世界の菌株とも比較検討していきたい.

113. 東伊豆で感染し東京で発症したと考えられる日本紅斑熱の 1 例

東京医科大学病院感染制御部・感染症科¹⁾, 東京医科大学微生物学分野²⁾

小林 勇仁¹⁾ 中村 造¹⁾ 渡邊 裕介¹⁾²⁾
藤田 裕晃¹⁾²⁾ 下稲葉みどり¹⁾ 福島 慎二¹⁾
水野 泰孝¹⁾ 大楠 清文²⁾ 松本 哲哉²⁾

【背景】近年, 日本紅斑熱の患者発生数は増加傾向であり, 年間 200 例以上に達している. また, 発生地域も西日本の太平洋沿岸が中心であったが, 近年その範囲が拡大傾向にある.

【症例】71 歳女性. 入院 17 日前より 4 日間, 東伊豆の別荘に滞在していた. 別荘周囲で庭いじりは頻回に行っていたが, 虫刺されの自覚はなかった. 入院 5 日前より発熱, 全身の皮疹, 頭痛が出現し, 当科へ紹介受診, 同日入院となった. 入院時, 38.7°C の発熱および手掌を含めた全身の紅色丘疹を認めた. 明確な刺し口は認めなかった. 血液検査では血小板減少, トランスアミナーゼおよび LDH の上昇を認めた. リケッチア症を鑑別に挙げ, MINO 静注を開始し, 速やかに解熱傾向となった. 第 3 病日には DOXY 内服に切り替え, 第 9 病日まで治療継続し退院となった. 馬原アカリ医学研究所へ入院時及び退院後再診時における

ペア血清の精査を依頼したところ, *Rickettsia japonica* に対する IgM および IgG の 4 倍以上の上昇を認め, 日本紅斑熱の確定診断となった.

【考察】日本紅斑熱の発生地域拡大の原因として, 交通網の発達に伴う人の移動の活発化に加え, 静岡県でのマダニ採取調査の報告からは, 気候の温暖化などの要因によるマダニの生息分布の変化も考えられる. 伊豆は首都圏からもアクセス良好な観光地であり, 今後は本症例のように首都圏でも日本紅斑熱に遭遇しうることに留意する必要がある.

114. レプトスピラ感染症における血清 endocan 濃度の推移

帝京大学医学部附属病院内科

妹尾 和憲, 吉野 友祐, 古賀 一郎
北沢 貴利, 太田 康男

【目的・方法】血管内皮特異的分子である endocan は, 敗血症, 悪性腫瘍, 虚血性心疾患などで上昇することが報告さ, 近年血管内皮障害のマーカーとして注目されている. 今回我々はレプトスピラ感染症例において, 既存のバイオマーカー (CRP, PCT) とともに血清 endocan 濃度を入院時, 第 2~3 病日, 第 4~6 病日, 第 7~10 病日の 4 ポイントで測定した.

【症例】49 歳男性. 38°C 台の発熱, 両下肢痛が出現し, 血液検査で血小板 1.8 万/μL と著明な低下を認め, Bil 25.81 mg/dL と著明な黄疸もあり, Cr 4.67mg/dL と急性腎機能障害も伴っていたため入院となった. レプトスピラ症の可能性も考慮して, 血清提出後に MEPM で治療を開始した. 第 2 病日には解熱傾向を認めたが, 腎機能増悪し, 無尿となったため第 3, 4 病日に血液透析を施行した. 第 6 病日から TAZ/PIPC に切り替えて治療を継続し, 腎機能の改善を認めたため第 7 病日で血液透析を離脱した. 第 12 病日にレプトスピラ感染症の診断が確定し, 第 14 病日から CTRX に切り替え治療を継続し, 第 23 病日に退院となった.

【結果】血清 endocan, CRP, PCT の測定値はそれぞれ, 入院時 (1.099ng/mL, 17.14mg/dL, 17.51pg/mL), 第 2~3 病日 (4.251ng/mL, 12.62mg/dL, 1.748.4pg/mL), 第 4~6 病日 (4.299ng/mL, 8.57mg/dL, 986.31pg/mL), 第 7~10 病日 (6.67ng/mL, 3.89mg/dL, 71.25pg/mL) という結果であった.

【結論】血清 endocan はレプトスピラ感染症においても上昇を認めた.

115. インフリキシマブ投与中の Crohn 病に発症した肺結核・免疫再構築症候群の 1 経験例

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

小林 なお, 神宮 飛鳥, 蜂巢 克昌
小野 昭浩, 久田 剛志

【症例】30 歳代男性.

【現病歴】X-18 年に小腸大腸型 Crohn 病と診断, 以降インフリキシマブ, アザチオプリン, メサラジンで治療中で

あった。X年1月発熱を主訴に近医を受診し、肺炎の診断で抗菌薬治療を受けたが改善せずX年2月紹介医へ入院となった。喀痰抗酸菌培養・気管支鏡検査では抗酸菌は認めなかった。Crohn病による肺病変を疑いプレドニゾロン内服開始したが、1週間後の胸部画像にて浸潤影の増悪を認めた。再度提出した喀痰抗酸菌塗抹陽性・結核PCR陽性となったため肺結核と診断され、治療目的にX年3月当院へ転院となった。A法4剤で治療開始し、プレドニゾロンを漸減したところ、治療開始1週間後から39℃台の発熱を認めた。胸部CTで胸水貯留と両肺の空洞性病変が出現し、小粒状影の増悪を認め、抗菌薬は無効で各種培養も陰性であった。免疫再構築症候群を疑い、ステロイド大量療法を行ったところ、速やかに解熱し、胸部CTでは胸水減少と小粒状影の改善を認めた。抗結核薬治療中もインフリキシマブは8週間隔で投与継続したが、症状・画像所見の悪化なく、治療6週後に喀痰抗酸菌塗抹は陰性化した。

【考察】活動性結核での生物学的製剤使用は禁忌とされている一方で、時に重篤で生命にも関わる免疫再構築症候群(IRIS)をきたす恐れがあるため使用を継続すべきとする意見もある。我々は結核治療中にステロイド減量によるIRISを来したCrohn病症例で、ステロイド増量に加えインフリキシマブを継続投与し、IRIS、結核の治療経過および原疾患のコントロールも良好であった1例を経験した。結核治療中の生物学的製剤継続の有用性が本症例からも示唆された。

(非学会員共同研究者：岩下広志、笠原礼光)

116. 膀胱病変を認めた抗IFN- γ 自己抗体陽性播種性 *Mycobacterium avium* 症の1例

藤枝市立総合病院呼吸器内科¹⁾、新潟大学医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科²⁾

宮下 晃一¹⁾ 小清水直樹¹⁾ 坂上 拓郎²⁾

症例は63歳女性。20XX年8月発熱を主訴に当院を紹介受診。炎症反応の上昇及び膿尿を認めたため、尿路感染症と診断され、LVFXの投与を受けた。発熱および炎症反応の改善を認めたが、2カ月後、全身倦怠感と発熱、尿失禁を認めた。再び膿尿を認めたが、一般細菌検査では明らかな菌は同定されず、胸腹部CTを施行したところ、肺の慢性気道炎症所見と脾臓の多発腫瘍及び膀胱子宮間に腫瘍を認めた。腹部造影MRIにて、膀胱後壁の壁肥厚及び内部に多発する嚢胞性病変を認めた。膀胱鏡検査を施行したところ、膀胱三角部に多発の粘膜下腫瘍を認めた。同部位の生検にて、粘膜下に肉芽腫を認めたため、尿抗酸菌培養を施行したところ、*Mycobacterium avium* が同定された。PET-CTにて、右鎖骨、左上腕骨、胸骨、肋骨、骨盤骨、腸腰筋、骨盤リンパ節、脾臓に集積を認めた。腸腰筋膿瘍、右鎖骨膿瘍、子宮腔部から *M. avium* を検出したため、播種性 *M. avium* 症と診断した。患者はHIV抗体陰性であり、明らかな免疫抑制状態ではなかったため、抗IFN- γ 自己抗体を測定したところ、陽性と判明した。CAM

+RFP+EB+SMによる加療を開始し、1カ月後、尿失禁は改善し、膀胱鏡検査で粘膜下腫瘍は消失した。SMを2カ月間で終了し、3カ月後の造影CTでは脾臓の多発結節や腸腰筋膿瘍は縮小を認めた。治療開始4カ月後に視神経炎を認めたためEBをSTFXに変更し治療を継続しているが、その後再燃は認めていない。内視鏡、病理学的に診断された播種性 *M. avium* 症の膀胱病変の報告はこれまでなく、貴重な症例と考えられた。

117. 中葉舌区症候群の起炎菌の推定はMAC抗体や画像検査では困難である

国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科

桑原 克弘

【目的】感染による中葉舌区症候群の起炎菌はMAC症が多く増加傾向にある。一般菌が起炎菌であることも多く菌種の同定は重要だが早期発見により軽症で喀痰検査ができない例が増加している。起炎菌が画像やMAC抗体を含む臨床背景から推定可能か検討した。

【方法】2014年より2016年までに喀痰検査により起炎菌が確定できず気管支鏡検査を行い起炎菌が同定された39例の臨床所見を後ろ向きに解析した。

【結果】非結核性抗酸菌が31例でMACが28例、その他の菌種が3例であった。一般菌はインフルエンザ菌7例、アスペルギルスが1例であった。MAC抗体は34例で測定され陽性が22例、陰性が12例であったが陽性例の3例は一般菌、陰性例の7例がMACであった。MAC症と非MAC症の比較でもMAC抗体、粒状陰影や空洞の有無、炎症所見は有意差がなかった。

【考察】画像やMAC抗体でMAC症が疑わしいと考えられた例でも一般菌が検出される例がある。逆に抗体が上昇しないMAC症も多く、抗体で起炎菌を確定できない。MACと一般菌の同時検出や菌交代がみられた例もあり起炎菌確定のためには気管支鏡検査を行うことが必要と考えられた。また起炎菌を確定せずに少量マクロライド治療を行う場合はエリスロマイシンを選択してMACのクラリスロマイシン耐性化防止を計ることが重要と考えられる。

118. 高度免疫不全のない患者に生じた市中発症型 *Mycobacterium chelonae* 菌血症の1例

東京医科大学病院感染制御部¹⁾、東京医科大学微生物学分野²⁾

渡邊 裕介¹⁾²⁾ 藤田 裕晃¹⁾²⁾ 福島 慎二¹⁾

中村 造¹⁾ 月森 彩加¹⁾²⁾ 芳賀 芳輝¹⁾

佐藤 昭裕¹⁾ 渡邊 秀裕¹⁾ 松本 哲哉²⁾

【背景】*Mycobacterium chelonae* は抗酸菌の一つであり、免疫不全者に病原性を示すことが多い。感染臓器は皮膚、軟部組織、骨が多く、菌血症は稀である。これまで骨髄移植後や免疫抑制薬などの高度免疫不全者に、カテーテル関連血流感染症や腹腔内感染を原発とする菌血症の報告があり、菌血症症例は死亡率が高い。

【症例】72歳男性。外傷歴はなく、骨髄移植や免疫抑制薬の使用はない。2日前からの意識障害を認め、当院救急セ

ンターに搬送となった。初診時、循環不全と四肢多発潰瘍、肺浸潤影、左側腹部痛を認めた。入院時の血液培養が7日目に陽性となり、*M. chelonae* が検出され、皮膚潰瘍部と喀痰から同菌を認めた。MRIでは第9/10胸椎椎間板から第2/3腰椎椎間板まで椎間板炎を認めた。播種性 *M. chelonae* 感染症(血液、皮膚、肺、椎体)と診断し、AMK、IPM/CS、CAMの3剤で治療を開始した。感受性結果からAMKをLVFXへ変更した。約6週間のIPM/CS投与後、FRPMへ変更した。意識障害、循環不全、多発潰瘍、肺浸潤影は改善し、約8週間の全身投与後、転院とした。

【考察】日常診療で血液培養から抗酸菌が検出されることはほとんどない。本症例は市中発症の *M. chelonae* 菌血症であり、高度免疫不全要素のない稀な症例であった。今回3剤併用療法で救命し得たが、菌血症に対する治療は症例数の少なさ故に確立されていない。今後同菌の病原性と治療の検討が求められる。

119. 多発縦隔リンパ節腫脹を認め、EUS-FNAにより診断した *Mycobacterium avium* 症の1例

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座医学部

黒沼 幸治, 小林 智史, 齋藤 充史
錦織 博貴, 高橋 弘毅

症例は63歳男性。骨髄異型性症候群に対し化学療法を行い、骨髄抑制に伴い肺炎を繰り返していた。経過中に撮影した胸部CTで多発縦隔リンパ節腫脹を認め、次第に増大していた。縦隔リンパ節に対し超音波内視鏡下穿刺吸引術(EUS-FNA)を施行したところ、膿汁より抗酸菌塗抹陽性(2+)が検出され、PCRの結果 *Mycobacterium avium* 陽性であった。再検したEUS-FNAでも同様に抗酸菌塗抹陽性であった。RFP 450mg/日+EB 750mg/日+CAM 800mg/日による治療を開始した。その後培養6週目にMGIT陽性となり、*M. avium* 症と診断した。治療中に視野異常を認め、EBを中止しSTFX 200mg/日を加えて治療中である。本症例は悪性リンパ腫やサルコイドーシス等の鑑別が考えられたが、EUS-FNAが診断に有用であった。

120. 難治性結核性リンパ節炎・リンパ節膿瘍の1例

北海道大学病院内科 I

山下 優, 長岡健太郎
今野 哲, 西村 正治

症例は56歳女性。X年10月に腹部膨満感を自覚し近医を受診し、多発肺結節影・腹水・腹膜結節を認めた。腹腔鏡検査では瘤状の白色結節を認め、病理組織診はepithelial granulomaの結果だった。喀痰抗酸菌培養から *Mycobacterium tuberculosis* を検出し、全ての薬剤に対して感受性を認めた。肺結核・結核性腹膜炎としてX年12月にINH・RFP・EBを開始し、肺結節・腹水は改善した。X+1年4月にCTで肝門部の多房性リンパ節腫大・肝表面の結節病変の増大を認め、PZAを追加したが改善せず、リンパ節病変は悪性腫瘍の可能性も考えられた。リンパ節病

変の精査目的でX+1年6月に当科・当院消化器内科に紹介となり、X+1年7月に当院消化器内科でリンパ節病変に対しFNAが施行された。検体からTb-PCRが陽性となり、結核性リンパ節炎・膿瘍と診断した。外科的・経皮的ドレナージが困難であり、2次抗結核薬としてLVFXを追加し、2~3カ月の経過でリンパ節病変の縮小を認めた。膿瘍による治癒遅延のためINH・RFPを3カ月延長した。その後治癒として抗結核薬を終了し、再燃を認めず経過している。本症例は抗結核薬投与で肺病変が改善した中でリンパ節病変が増悪し、難治性と考えられた。ドレナージが困難であり抗結核薬追加とし、膿瘍にも関わらず改善した示唆に富む症例であり、文献的考察も含めて報告する。

121. 糖尿病合併肺結核患者の発見・治療上の問題

公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科

佐々木結花, 森本 耕三, 奥村 昌夫
國東 博之, 尾形 英雄, 後藤 元
工藤 翔二

2010年から2014年までに当院において入院加療した結核症例中、結核継続治療症例を除外した糖尿病合併肺結核症例173例を対象として検討した。結核発見動機が判明した症例は、有症状受診146例、健診13例、偶然発見5例であった。有症状受診例中、他疾患にて受診中が最多であった。有症状受診例において、他疾患受診中症例は受診なし症例と比較し、受診の遅れは短期で診断の遅れは長期であった。60歳代以下では、結核と糖尿病の同時発見が高率で、生活保護、独居、飲酒など、治療中断要因を有する症例が多く、両疾患の中断対策が必要であった。70歳以上では、糖尿病指摘後結核発症例が多く、受診中早期発見が望まれた。糖尿砂合併結核症例は、有空洞例が高率で、排菌量が多く、そのため菌陰性化まで長期間要する。糖尿病、結核両者の治療中断を生じないため、服薬や生活の支援がより強く必要な集団と考えられ、本邦の結核対策上重要な群である。

(非学会員共同研究者：倉島篤行)

122. 性感染症が感染経路として強く疑われた女性性器結核の1例

国家公務員共済組合連合会虎の門病院臨床感染症科

木村 宗芳, 荒岡 秀樹
小倉 翔, 米山 彰子

【背景】女性の性器結核は血行性に二次感染することが多いとされ、一次性に性感染症として罹患する可能性は示唆されているものの、その報告は極めて少ない。

【症例】53歳女性。夫が約1カ月前に精巣上体結核の診断(精巣上体に乾酪性肉芽腫を認め、尿培養にて結核菌が検出された。喀痰の排出は無く、症状およびCT所見からは肺結核の合併は否定的であった。)となったことを契機に自身が結核に罹患した可能性を危惧して夫の主治医の外来を受診した。初診時に咳、発熱、体重減少などの症状は認

めなかった。既往歴は20代前半発症の片頭痛と、30代半ばに出産後に避妊目的に両側卵管結紮術を受けたのみであった。検査では、胸部から骨盤部までの単純CT、経膈超音波検査では特記すべき異常所見は認めず、T-SPOTも陰性であり結核感染を疑う所見は認めなかった。しかし、採取した膈粘液の培養から結核菌が検出され性器結核の診断とした。感染経路としては病歴や検査所見、夫の検査所見から性感染の可能性が示唆された。治療薬導入前に子宮体部及び頸部のランダム生検を追加したが、組織学的には結核感染を疑う所見を認めなかった。HIV抗体は夫婦ともに陰性であり、抗結核薬4剤併用療法で6カ月間治療した。

【考察】性器結核の男性患者を診断した際には、パートナーの女性の性器結核のスクリーニングが必要かもしれない。併せて性感染症として生じた疑いのある性器結核症例に関する文献を紹介する。

123. 発熱、血尿、陰嚢痛を契機に診断された男性性器結核の1例

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター

松木 明, 井上 恵理, 大島 信治
川島 正裕, 上井 康寛, 扇谷 昌宏
名越 咲, 渡邊かおる, 河野 史歩
鈴木 純子, 山根 章, 田村 厚久
永井 英明, 大田 健

【症例】54歳男性。

【主訴】発熱、血尿、陰嚢痛。

【既往歴】特記事項なし。

【現病歴】20XX-2年、検診にて右肺野石灰化を指摘され、IGRA陽性であった。肺結核を疑われ前医にて気管支鏡検査施行。しかし菌証明されず、画像フォローの方針となるも患者が通院中断。20XX-1年8月より咳嗽、12月より頻尿、尿失禁、陰嚢痛出現。20XX年3月、発熱と血尿が加わり前医受診。胸部CTにて全肺野に渡る粒状影、多発空洞影を認め、尿検査にて抗酸菌塗抹ガフキー2号相当、TRC-Tb陽性が判明。粟粒結核を疑われ当院転院。当院での抗酸菌検査にて喀痰・尿TRC-Tb陽性であり、入院時画像所見にて右腎腫大と膿瘍形成を伴う右陰嚢腫大を認め、粟粒結核（肺、尿路、男性性器）と診断された。INH、RFP、EB、PZAにて加療を開始した結果、陰嚢痛の改善、尿中赤血球の減少、腫大していた右腎の著明な縮小を得た。

【考察】肺・尿路・性器病変を来した粟粒結核の1例を経験した。男性性器結核は血行性ないし尿路結核からの管内性散布の機序によって発症する非常に稀な疾患である。血尿および陰嚢痛症状から、考慮すべき鑑別診断の一つとして性器結核を挙げ、一般細菌検査とともに抗酸菌検査を施行することの重要性が示唆される1例であった。

124. 結核性腹膜炎の診断における感染症科の介入について

東京都立墨東病院感染症科

太田 雅之, 阪本 直也, 小坂 篤志
鷲野 巧弥, 彦根 麻由, 岩渕千太郎

【はじめに】結核は全身性に様々な病型を呈し、どの診療科でも遭遇しうる疾患である。特に結核性腹膜炎を含む肺外結核は稀な病型であり、診断が遅れることも多い。今回当院で経験した結核性腹膜炎の2例について、診断過程の比較をした。

【症例1】既往のない30歳女性。腹部膨満、発熱を主訴に当院救急外来受診した。当初悪性疾患が疑われたが、腹水ADA高値から結核性腹膜炎が疑われ、感染症科へコンサルトとなった。腹腔鏡下腹膜生検での病理組織診断で乾酪性類上皮肉芽腫を認め、組織培養で結核菌が検出されたことから結核性腹膜炎と診断した。

【症例2】既往のない51歳男性。発熱、腹痛を主訴に当院救急外来を受診した。軽度の腹水貯留と両側鼠径部の膨隆があり、鼠径ヘルニアの診断でヘルニア根治術が施行された。当初結核は鑑別に上がらなかったが、術中所見で腹膜に多数の白色結節がみられ、正常腹膜と異なる所見であった。同部位の病理組織診断で乾酪性類上皮肉芽腫を認め、結核性腹膜炎と病理診断した。培養検査、遺伝子検査は提出されなかった。

【考察】肺外結核は初診時の鑑別に含まれないことが多く、培養検査、遺伝子検査が提出されないことがある。診療の初期から感染症科が介入を行うことで適切な診断、治療に導くことができる。

125. 未治療で病変の縮小傾向が長期確認されている孤立結節型肺 *Mycobacterium avium* 症の1例

国立病院機構東京病院呼吸器センター

川島 正裕, 大島 信治, 松木 明
河野 史歩, 渡邊かおる, 宮川 和子
武田 啓太, 佐藤 亮太, 島田 昌裕
鈴木 純子, 田下 浩之, 鈴木 真穂
山根 章, 田村 厚久, 永井 英明
小林 信之, 大田 健

61歳女性。特記すべき既往歴無し。20XX-6年健診にて胸部異常陰影を指摘され、近医で気管支鏡検査を行うも確定診断に至らず。20XX-1年5月健診にて胸部異常陰影を再度指摘され、同年7月当科に紹介。胸部CTにて右上葉に1個、右中葉に2個の結節影を認めたが、石灰化や散布影は認めず。腫瘍マーカー、クリプトコッカス抗原、QFT全て陰性であり、経過観察の方針となる。20XX年3月右中葉の陰影が増悪し、同年4月気管支鏡検査実施。TBLBでは壊死組織内に抗酸菌を伴う類上皮細胞肉芽腫を確認。気管支洗浄液では、MGIT培養2週間で陽性となりDDH法にて *Mycobacterium avium* と同定。複数の肺葉に病変を持つ孤立結節型肺 *M. avium* 症と診断した。気管支鏡2カ月後の胸部X線にて右上肺野および中肺野の陰影は明らかに縮小したため、その後も経過観察の方針となる。現在、診断より6年が経過するが、陰影は更に縮小している。肺MAC症では、主に結節・気管支拡張型において経過観

察中に一過性の陰影改善を認めることがあるが、確定診断された孤立結節型 MAC 症では手術摘出例や化学療法例が多く、長期経過を追えた病変の自然縮小の報告例は少ない。本例では抗酸菌免疫により病変の isolation が十分に働き、CT で細気管支に沿った小粒状影は皆無であることより経気道的な散布は生じ難く、それが病変拡大阻止に寄与していると推測された。

126. 自然軽快を得た肺 *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* 症の 1 例

国立病院機構東京病院呼吸器センター¹⁾、結核予防会結核研究所抗酸菌部²⁾

渡邊おおる¹⁾ 川島 正裕¹⁾ 松木 明¹⁾
河野 史歩¹⁾ 鈴木 純子¹⁾ 大島 信治¹⁾
山根 章¹⁾ 田村 厚久¹⁾ 永井 英明¹⁾
大田 健¹⁾ 御手洗 聡²⁾

【症例】77 歳男性。

【主訴】喀痰、咳嗽。

【既往歴】45 歳：2 型糖尿病，50 歳：洞不全症候群に対してベースメカ植え込み術。

【生活歴】喫煙：20～40 歳まで 1 日 10 本，飲酒：機会飲酒，職業：電気回線工事，粉塵暴露歴あり。

【臨床経過】人間ドックで右上肺野の異常陰影を指摘され当院紹介受診。胸部 CT で右上・下葉の気管支拡張と小葉中心性粒状影から抗酸菌感染症が疑われ，気管支鏡検査を実施。気管支洗浄液，気管内採痰，喀痰検体で抗酸菌培養陽性であり，MultiplexPCR 法で *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* と菌種同定された。肺非結核性抗酸菌症の診断基準（日本結核病学会/日本呼吸器学会基準）を満たしたが，陰影が比較的軽微であり無治療経過観察したところ，陰影，症状ともに自然軽快した。1 年半経過した現在も外来にて経過観察中である。

【考察】*M. abscessus* complex は迅速発育菌として知られており，特に subsp. *abscessus* は subsp. *massiliense* と比較し，治療反応性が不良と報告されている。本症例は，化学療法や外科的切除といった治療介入を行わずに自然軽快を得ることができた稀なケースである。

【結語】自然軽快した肺 *M. abscessus* subsp. *abscessus* 症の 1 例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

127. *Mycobacterium kyorinense* および近縁種 *Mycobacterium celatum* の薬剤耐性関連遺伝子の解析

杏林大学医学部臨床検査医学教室¹⁾，杏林大学医学部付属病院臨床検査部²⁾，新潟大学医学部医学科細菌学講座³⁾，杏林大学医学部総合医療学教室感染症科⁴⁾

大西 宏明¹⁾²⁾ 米谷 正太²⁾ 大塚 弘毅¹⁾²⁾
荒木 光二²⁾ 松本 壮吉³⁾ 立石 善隆³⁾
河合 伸⁴⁾ 渡邊 卓¹⁾²⁾

Mycobacterium kyorinense は，2009 年に我々のグループが分離同定し命名した，新種の非結核性抗酸菌である（以前は *Mycobacterium celatum* type 2 に分類）。その後，*M.*

kyorinense による感染症の報告が国内外で相次いでおり，いずれの菌株もリファンピシン，イソニアジド，エタンブトールなどの抗結核薬で高い MIC を示す一方，マクロライドやニューキノロンの MIC は比較的低値であることが知られている。今回，*M. kyorinense* および近縁の *M. celatum* の薬剤耐性機序を明らかにするため，両菌種の薬剤耐性関連遺伝子について解析したので報告する。

【方法】*M. kyorinense* および *M. celatum* type 1 の基準株から Qiagen Genomic-tip 100/G を用いて DNA を抽出し，IONPGM を用いて 2 菌種の全ゲノム配列の決定を行い，特に薬剤耐性関連遺伝子に注目して解析を行った。

【結果】2 菌種では，結核菌におけるリファンピシン耐性に関与するとされる *rpoB* 遺伝子の Ser531Asp 置換が認められた一方，エタンブトール耐性に関与する *embB* 遺伝子，およびイソニアジド耐性に関与する *inhA*，*katG*，*ahpC* 遺伝子では，結核菌で高頻度に報告されている塩基置換は認められなかった。

【結語】*M. kyorinense* および *M. celatum* の抗結核薬耐性機序は，結核菌で認められる既知の遺伝子変異と一部共通するが，異なる部分も多いと考えられた。

謝辞：ご指導をいただきました結核研究所抗酸菌部瀧井猛将先生，鹿住祐子先生に感謝いたします。

（非学会員共同研究者：鹿住祐子，瀧井猛将）

129. 病原体関連分子パターン (PAMPs) がヒト好中球内の炎症増強因子 TREM1 遺伝子発現に及ぼす影響

帝京大学医学部微生物学講座

祖母井庸之，小澁 陽司，永川 茂
上田たかね，西田 智，鴨志田 剛
佐藤 義則，海野 雄加，斧 康雄

【目的】細菌感染症患者の血清中には炎症増強因子 TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1) の可溶性 (sTREM-1) が増加してくるため，sTREM-1 は感染症のマーカーとして有用である。しかし，様々な病原体関連分子パターン (PAMPs) が好中球 (PMN) 内の TREM 1 遺伝子発現に及ぼす影響についてはよく分かっていない。今回様々な PAMPs 活性化 PMN 内の TREM 1 遺伝子発現を *in vitro* で解析した。

【方法】健常者由来 PMN (5×10^6 cells/mL) に *Escherichia coli*，*Acinetobacter baumannii*，多剤耐性アシネトバクター，緑膿菌，多剤耐性緑膿菌由来 LPS，または *Staphylococcus aureus*，*Streptococcus pyogenes* 由来リポテイコ酸 (LTA) を種々の濃度 (0～500 ng/mL) で添加後，37°C で加温し PMN 内の TREM1 遺伝子発現変化を解析した。

【結果】細菌感染症患者の末梢血 PMN 内 TREM 1 遺伝子発現は，健常者と比べて抑制されており重症度と逆相関していた。LPS 刺激した健常者 PMN 内では，LPS の種類に関わらず TREM 1 遺伝子発現は増強した。更に LTA 刺激でも，TREM 1 の PMN 内遺伝子発現は濃度依存的に増加した。

【結論】感染病態が重篤なほど PMN 内の TREM 1 遺伝子

発現は低下していたが、これは患者PMNが既に様々なPAMPsや細胞障害関連分子パターン(DAMPs)に暴露されており、細胞内遺伝子発現様式が変化していたためと推察された。一方、各種PAMPsで刺激した健常者PMN内のTREMI遺伝子発現は一様に増加していたことから、この現象は感染初期における正常な免疫応答と考えられた。

130. *Helicobacter pylori* 由来LPSがヒト好中球内の免疫関連遺伝子発現に及ぼす影響

帝京大学医学部微生物学講座

小澁 陽司, 祖母井庸之, 永川 茂
上田たかね, 西田 智, 鴨志田 剛
佐藤 義則, 海野 雄加, 斧 康雄

【目的】ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)に感染した胃粘膜では好中球の浸潤が特徴的で、胃粘膜傷害の発症機序にこうした活性化好中球から放出される活性酸素や各種酵素などの関与が推察されている。今回*H. pylori*由来LPSが健常者好中球内の免疫関連遺伝子の発現に及ぼす影響を*in vitro*で解析した。

【方法】健常成人末梢血より好中球を分離し、 5×10^6 cells/mLに調整後*H. pylori*由来LPS(Hp)、及び比較群として*Escherichia coli*由来LPS(B4)を種々の濃度(0~1,000 ng/mL)で添加後、37°Cで加温し好中球内の遺伝子発現変化について定量解析を行った。

【結果】LPS活性化好中球内のCD14の遺伝子発現量は、対照群に比べて濃度依存的に増加しており、1,000ng/mL LPSでHp:1.5倍、B4:1.8倍であった。同様にTNF α では1,000ng/mL LPSでHp:5.4倍、B4:6.5倍、IL6では1,000ng/mL LPSでHp:1.9倍、B4:1.5倍、IL8Rsでは1,000ng/mL LPSでHp:1.5倍、B4:1.9倍であった。

【結論】Hpで活性化した好中球はB4と比較した場合、CD14、TNF α 、及びIL8Rsの遺伝子発現量は低く、IL6では高い傾向が見られた。今後HpLPSの好中球機能に及ぼす影響や細胞内の遺伝子発現量に違いをもたらす機序の解明、および病態形成に及ぼす影響などについて検討していく予定である。

131. アシネトバクター刺激に対する好中球のNOX2と炎症反応に関わる遺伝子の応答

帝京大学医学部微生物学講座

上田たかね, 祖母井庸之, 鴨志田 剛
永川 茂, 西田 智, 海野 雄加
佐藤 義則, 斧 康雄

【目的】*Acinetobacter baumannii*の病原性は薬剤耐性獲得能や医療器材への接着性の高さが挙げられる。これまで*A. baumannii*の好中球貪食抵抗性とNeutrophil Extracellular Traps (NET)形成抑制作用、本菌由来LPSの好中球活性化作用について報告してきた。今回貪食作用に連動する活性酸素産生に関わるNADPHに着目し、好中球の炎症性因子と殺菌に関与するNOX2遺伝子発現について解析した。

【方法】健常人末梢血好中球 5×10^6 cells/mLに0.2%ヒト血清存在下*A. baumannii* ATCC 10606標準株、多剤耐性*A. baumannii* (MDRA)、*Acinetobacter lwoffii*をMOI50で1時間反応後、細胞からtotal RNAを抽出しreal-timePCRで、炎症反応に関わるサイトカインやケモカインの遺伝子発現解析を行った。

【結果】NOX2発現は*A. lwoffii*刺激で0.8倍、ATCC 19606、MDRAで0.6倍に抑制されていた。TNF α の発現量はいずれも無刺激の約2倍の増強であった。IL-8はATCC 19606では2.5倍、MDRA、*A. lwoffii*では約5倍増強していた。CCL4は3菌株とも増強していたがMDRAで約15倍であった。IL-6は3~5.5倍の発現増強を示した。

【考察】今回の解析において、MDRA刺激による好中球に由来する好中球遊走因子であるIL-8、CCL4の発現がATCC 19606の2.5倍、5倍に比べ、6倍、15倍と有意に高かったことから、MDRAはATCC 19606より好中球の遊走を促進する可能性が考えられた。一方で好中球の貪食殺菌活性の抑制は細菌の増殖を許し、好中球による炎症反応を惹起することが示唆された。

132. 肺炎球菌性肺炎の重症化メカニズムの分子解析

新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野¹⁾、京都薬科大学薬学部微生物・感染制御学分野²⁾、大阪大学大学院歯学研究科口腔細菌学教室³⁾

土門 久哲¹⁾ 小田 真隆²⁾
川端 重忠³⁾ 寺尾 豊¹⁾

【目的】肺炎球菌性肺炎が重症化すると、多量の好中球が肺組織に浸潤する。次いで、好中球から内在性のエラスターゼが放出され、組織が傷害を受けると推察される。本研究では、肺炎球菌の病原因子である自己融解酵素と菌体内毒素ニューモリシンに着目し、好中球に対する傷害作用について解析した。

【方法】肺炎球菌野生株、自己融解酵素欠失株、およびニューモリシン欠失株の培養上清をヒト好中球培養液に加え、細胞傷害性試験を行った。次に、ヒト好中球に組換えニューモリシンを作用させ、細胞傷害性試験およびエラスターゼ活性測定を行った。続いて、肺胞上皮細胞株およびマクロファージに好中球エラスターゼを作用させ、それぞれ細胞傷害性試験および貪食能活性試験を行った。

【結果】肺炎球菌の野生株上清のみが有意に好中球へ細胞毒性を示すとともに、同上清中のニューモリシン漏出量は高値を示した。組換えニューモリシンは好中球を傷害し、エラスターゼ漏出を誘導した。さらに、好中球エラスターゼは肺胞上皮細胞をプレートから剥離するとともに、マクロファージの貪食能を阻害した。

【考察と結論】肺炎球菌は、自己溶菌によりニューモリシンを漏出させ、好中球を傷害して内因性エラスターゼを漏出させた。一方、漏出した好中球エラスターゼは、肺胞上皮細胞を傷害し、マクロファージの貪食能を阻害した。以上より、肺炎球菌は自己溶菌を起点とし、ヒト細胞間で自

己傷害をカスケード状に誘導することで、感染の拡大と重症化を引き起こす可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者：永井康介，山口雅也)

134. 敗血症後早期のNLRP3発現と抗インフラマソーム分子による炎症緩和が予後に寄与する機序の解析

福島県立医科大学感染制御学講座¹⁾，同 検査部²⁾，同 救急医療学講座³⁾

山本 夏男¹⁾ 仲村 究¹⁾ 阿部 良伸³⁾
大橋 一孝²⁾ 高野由喜子²⁾ 大花 昇²⁾
金光 敬二¹⁾

【目的】抗炎症作用を有するIL-13と、インフラマソーム、特にNLRP3が敗血症での炎症と予後にどのように関わるのか明らかにすること。

【方法】肺炎球菌の敗血症モデルでIL-13^{-/-}マウスが対照のBALB/cに比べ、平均生存期間が短縮する点を本学会で報告した。同感染モデルを用いて、1. 初期抗体の質、量の差、2. インフラマソームに関連する炎症の質の差などに新たに解析を試みた。感染・非感染時の血清はELISAで、また脾臓細胞にはELISPOTアッセイを行い初期IgM抗体量(産生細胞数)を定量した。感染後2.5から48時間後まで臓器別のバイオマーカーに関連したmRNAをqRT-PCRで定量した。

【成績】非感染時、感染後の血清で抗ポリサッカライドIgMの量と質に差異を認めた。炎症の質に関してはCD14, TNF α , IL-6, HMGB1, CXCL2, NLRP3, 4, IL-1 β , IL-18, caspase1など臓器別のバイオマーカーの動態を比べ群間の差の有無を検討した。この結果敗血症後の肝臓で早期より産生されるmRNAの内、TNF α は対照群が有意に高値で、逆にNLRP3, IL-1 β のmRNAはIL-13^{-/-}マウス群で高値であった。

【結論】グラム陽性球菌によりNLRファミリーの特定分子が刺激を受け、過剰な炎症が予後の短縮に関わり、この緩和作用をIL-13が有する可能性が示された。今後抗IL-1 β 、抗インフラマソーム作用を有する分子が炎症の緩和に作用するか、またこの機序にIL-13が寄与するのかなどについて更に検討する予定である。

135. 髄液検査正常であったCryptococcus髄膜炎の1例

東邦大学医療センター大森病院総合診療科¹⁾，東邦大学医学部微生物・感染症学講座²⁾

前田 正¹⁾ 佐藤 高広¹⁾ 福井 悠人²⁾
佐々木陽典¹⁾ 石井 孝政¹⁾ 宮崎 泰斗¹⁾
吉澤 定子¹⁾ 熊手 絵璃¹⁾ 瓜田 純久¹⁾
館田 一博²⁾

【症例】43歳，男性。

【主訴】発熱・頭痛。

【既往歴】MSMで10年以上前から男性間性交渉あり。

4カ月前 肝膿瘍で入院時にHIV感染が判明(HIV WL 50,000copy CD4 112)。

2カ月前 胸部CTで左肺下葉に12mm大の空洞影を認

め、喀痰・胃液・気管支鏡検査ともに陰性であったが、治療の診断も兼ねてHRZE 4剤による抗結核薬治療開始。

【現病歴】来院10日前に提出した血液Cryptococcus(Cr)Agが陽性であったため、自覚症状はなかったが、髄膜炎合併の可能性を考え髄液検査施行したが細胞数の上昇はなく、培養検査も陰性、髄液CrAgも陰性で経過観察となっていた。

9日前より抗HIV療法としてDTG+TDF/FTCにてART開始したところ、2日前より悪寒・38℃台の発熱を自覚し、解熱鎮痛薬を内服するも頭痛も出現し改善しないため来院となる。

【入院時現症】意識清明，BP126/80，HR90/分，体温38.3℃，SAT97%，RR14回/分，項部硬直なし，Kernig徴候陰性，jolt sign陽性，その他有意な診察所見なし。

【検査結果】血液CRP3.9，WBC5,300，BSI05，CrAg陽性，髄液圧9cm，細胞数2，糖44，蛋白35。

【経過】提出した血液培養，髄液培養検査でCryptococcus neoformans陽性となり，Cryptococcus髄膜炎と診断した。ART開始前の血液培養や髄液培養は陰性であったことから，ART開始に伴う免疫再構築により顕在化したものと考えられた。L-AMB+5FCにて治療開始したが，腎機能悪化，血球減少を認めたため，FCZに変更した。その後頭痛発熱や，血液・髄液培養ともに改善した。

【考察】髄液検査陰性であっても，血液CrAg陽性HIV患者の場合は髄膜炎合併の可能性を常に考えるべきである。

136. 発熱，頭痛，右外転神経麻痺で発症しCampylobacter fetus菌血症を伴った脳動静脈奇形感染症の1例

さいたま市立病院内科¹⁾，同 中央検査科²⁾，同 感染症科・感染管理室³⁾

岡田 雄大¹⁾³⁾ 山下麻梨絵¹⁾³⁾ 小林 竜也¹⁾³⁾
今上 絵里²⁾ 佐藤 由可²⁾ 丹野 繁²⁾
川田 真幹³⁾

Campylobacter fetusはヒト感染症の原因となる頻度が低いですが、加熱不十分の肉の摂取や、感染動物との接触などを感染経路として敗血症、髄膜炎、脳膿瘍、心血管感染症などの重症感染症を起こす傾向があることが知られている。今回、発熱、頭痛、右外転神経麻痺で発症しC. fetus菌血症に脳動静脈奇形感染症を合併したと考えられる1例を経験した。症例は42歳男性、未治療の脳動静脈奇形あり。一部加熱不良の鶏肉と牛肉を食べた数日後より悪寒、戦慄、頭痛、複視が出現し来院した。39℃台の発熱、右外転神経麻痺、CRP高値と、頭部CTで左頭頂葉の脳動静脈奇形と周囲の低吸収・midline shiftを認め、入院となった。入院時の血液培養からC. fetusが検出されたが、経食道心エコー、胸腹骨盤部造影CTで心血管病変はなく、髄液検査では細胞数は正常範囲だった。治療はmeropenem 1g q6h (23日間)⇒meropenem 1g q6h+gentamicin 5mg/kg q24h (8日間)⇒ampicillin 2g q6h+gentamicin 5mg/kg q24h (34日間)⇒ampicillin 2g q6h (7日間)

で行い、自覚症状がほぼ消失した段階で退院の上、amoxicillin 1g po tid で100日間程度治療を継続した。右眼の外転障害の消失、赤沈とCRPの陰性化、頭部MRIで脳動静脈奇形周囲の脳浮腫の改善が確認され、計170日程度で治療を終了した。

本症例では *C. fetus* 菌血症に合併した血管合併症として脳動静脈奇形感染症を発症し、過去の症例報告で有効とされる meropenem, gentamicin, ampicillin を含めて治療を行った。血管感染合併例での治療期間は確立されていないが、本症例では症状、画像所見、赤沈とCRPの陰性かを目安に治療期間を決定し、治療終了後の再発は現在までおよそ6カ月間認められていない。

137. 黄色ブドウ球菌菌血症における頭蓋内病変合併の頻度と頭部MRIの有用性

自治医科大学附属病院臨床感染症センター

鈴木 潤, 笹原 鉄平, 岡部 太郎
大西 翼, 秋根 大, 外島 正樹
島山 修司, 森澤 雄司

【目的】黄色ブドウ球菌菌血症 (SAB) では2次的な脳膿瘍などの頭蓋内病変合併をきたすことがあるがその頻度は不明である。頭部MRIは頭蓋内病変合併を検出する代表的なモダリティである。そこで我々は、SABに対して頭部MRIを施行した症例を後ろ向きに検索し、頭蓋内病変合併の頻度について検討を行った。

【方法】当院で2011年1月から2014年1月の期間に血液培養から黄色ブドウ球菌が検出された18歳以上の症例のうち、頭部MRIを施行されたものを対象とした。

【結果】対象患者は32人だった。頭蓋内病変合併例は13人(40%)おり、感染巣としては感染性心内膜炎確定例が6例と最も多かった。院内死亡は3人でこれらは全て頭蓋内病変を合併していた。

【結論】SABの頭蓋内病変合併では高頻度で、かつ、院内死亡との関連性が懸念されることから、SABでは積極的に頭部MRIによる評価を行うべきである。

139. 宮古島在住歴から糞線虫感染と臨床診断した *Klebsiella pneumoniae* 菌血症・髄膜炎

筑波大学附属水戸地域医療教育センター・水戸協同病院グローバルヘルスセンター・感染症科¹⁾、同総合診療科²⁾

多田 勝重¹⁾ 三好ゆかり²⁾
石岡 春彦¹⁾ 矢野 晴美¹⁾

【症例】54歳男性、特に既往歴なし。宮古島在住で、来院1カ月前から茨城県内で建設業の出稼ぎ中であった。来院2日前より発熱があり、発熱、意識障害を主訴に当院へ紹介受診となった。来院時39.0℃の発熱を認めJCSI-3Rで不穏状態であった。項部硬直を認めたため髄膜炎を疑い、血液培養採取しステロイドの投与を行いつつ腰椎穿刺を行った。得られた髄液の外観は混濁しており細胞数の上昇を認めたため抗菌薬の投与を開始した。第2病日には会話可能となったが血液培養よりグラム陰性桿菌 (GNR) が

陽性となった。宮古島在住歴からGNRの菌血症の原因として糞線虫症を鑑別に挙げ対応した。髄液培養もGNR陽性となり血液培養と同様に *Klebsiella pneumoniae* が分離された。HIV、HTLV-1は陰性であった。糞便検査から幼虫様物が見られたが確定が困難であった。血清 *Strongyloides* 抗体は陰性であった。市中発症の髄膜炎で腸内細菌が分離され沖縄県在住であったことより、糞線虫感染と臨床診断しイベルメクチンの投与を行った。第3病日には意識清明となり、髄膜炎に対して14日間の抗菌薬投与を行い退院となった。

【考察】市中感染のグラム陰性桿菌による髄膜炎は、免疫不全のない患者では南西地方在住者以外にはまれである。本症例は疫学上、糞線虫感染がもっとも可能性が高く、血清検査は陰性であったが糞線虫の治療を行い軽快し神経学的な障害を残さずに退院した。

141. 横浜市で分離された *Bacillus cereus* の疫学的検査

横浜市衛生研究所微生物検査研究課

山田三紀子, 松本 裕子, 太田 嘉

【目的】*Bacillus cereus* の感染症としては、食中毒 (下痢型、嘔吐型) と血流感染症に大別される。横浜市で発生した食中毒や血流感染症および苦情事例や取査検査で分離された *B. cereus* について、感染症の原因や因果関係を把握するため疫学的検査を行った。

【材料および方法】2002年から2014年に分離された *B. cereus* 210株を用いた。生物型は用手法により行い、毒素型はRPLA法およびPCR法で、血清型はTaylor & Gilbert法、薬剤感受性はK-B法にて行った。PFGEによる解析は、制限酵素Sma Iで切断したDNAパターンをUP-GMA法にて系統樹解析を行った。

【成績および考察】210株の由来はヒト (便、吐物、血液、胃液)、食品、環境のふきとりであり、毒素産生は117株 (エンテロトキシン59株、セレウリド58株)であった。事例別では、毒素型食中毒事例が一番多く、次いで下痢型食中毒事例で、両型混合事例と血流感染症がそれぞれ1例であった。原因食品ではチャーハン、プリン、ギョウザ、うどん、煮物などであった。血清型はG1型が多かった。血流感染事例では、同時期に同病棟の患者から *B. cereus* が検出されたため院内感染が疑われたが、PFGEパターンや薬剤感受性パターンに相異がみられ、異なるクローンによる感染であると推定された。

142. 新規に開発したPNA-LAMP法による *Mycoplasma pneumoniae* のマクロライド感受性遺伝子変異の迅速同定技術の有効性の検討

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科¹⁾、防衛医科大学校感染症・呼吸器内科²⁾、慶應義塾大学医学部感染症学教室³⁾、埼玉医科大学医学部微生物学教室⁴⁾

酒井 純¹⁾ 筋野 恵介¹⁾ 樽本 憲人¹⁾
田村 信介²⁾ 三沢 和央²⁾ 諸角美由紀³⁾

前田 卓哉⁴⁾ 生方 公子³⁾ 岩田 敏³⁾
前崎 繁文¹⁾

【目的】 *Mycoplasma pneumoniae* の 23S-rDNA の SNP (A 2063G) によるミスセンス変異は、我が国のマクロライド耐性菌の 95% 以上で特異的に認められ、マクロライド系抗菌薬との結合性を低下させることで知られている。そのミスセンス変異を直接的に同定する技術として、ペプチド核酸 (Peptide Nucleic Acid ; PNA) と Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法を応用した PNA-LAMP 法を設計し、マクロライド耐性菌の同定能に関して検討した。

【方法】 *M. pneumoniae* の臨床分離株から DNA を精製し、23S-rDNA のシーケンス解析を行った 24 検体を用いた。野生株の 23S-rDNA に強固に結合する PNA を作成・使用し、LAMP 法にて DNA 増幅を行った (PNA-LAMP 法)。増幅の判定は蛍光目視ならびに濁度計を用い、野生株と変異株において判定が異なるかを比較・検証した。

【成績】 野生株は PNA の結合による DNA 増幅の阻害から、反応液の蛍光および濁度に上昇を認めなかった。一方、変異株では PNA が DNA から解離することから、全例で蛍光および濁度に上昇を認めた。

【結論】 PNA-LAMP 法はミスセンス変異株の同定能が高かったことから、*M. pneumoniae* のマクロライド耐性の同定に有用と考えられた。同技術は簡便かつ短時間で判定可能であるため、臨床上の有効性、薬剤感受性に関わる疫学情報の集積に役立つことが示唆された。

144. ウイルスの即日診断を実現するハンドヘルド型超高速リアルタイム PCR システムの開発

産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門次世代メディカルデバイス研究グループ

永井 秀典

【目的】臨床現場における迅速な感染症診断を目指して、ハンドヘルドサイズの超高速リアルタイム PCR システムを開発した。開発システムでは、DNA の変性、アニーリング、伸長反応のための 2 つの温度領域上を、PCR 溶液が流路を通じて往復することで、迅速なサーマルサイクルを実現する。本報では、RNA ウイルスの迅速且つ簡便な定量を実現するため、One-step リアルタイム RT-PCR 法への高速化と検出限界を検討した。

【方法】 ノロウイルスやインフルエンザウイルスを対象に、日本感染症研究所のマニュアルに記載の配列のプライマー及び TaqMan プローブを使用した高速化条件の検討と、既存のイムノクロマト法や PCR 装置と検出限界について比較した。

【結果】 日本板硝子社にて開発したハンドヘルド型超高速リアルタイム PCR システムは、小型軽量なファイバー蛍光検出器を使用することで極めてシンプルな構造を実現し、20cm×10cm×5cm のサイズで重量は約 500g であった。本システムを用いることで、逆転写反応を含め 45 サイクル 12 min 以内での迅速なウイルスの定量を実現し

た。さらに、検出限界については、イムノクロマト法に比べ 3 桁以上、既存 PCR と比べ同等であることが確かめられた。これにより、イムノクロマト法と同じ分析時間で、ウイルスに対して既存 PCR と同等の検出限界の確定的な診断が可能になると考えられる。

145. イムノクロマト法による GBS 妊婦健診の実用化に向けた評価

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門感染制御学¹⁾、北里大学病院 ICT²⁾、北里大学北里生命科学研究所感染制御研究センター³⁾

高山 陽子¹⁾²⁾ 松井 秀仁³⁾ 大川原裕樹²⁾
和田 達彦²⁾ 中村 正樹²⁾ 内山 勝文²⁾
安達 譲²⁾ 二本柳 伸²⁾ 花木 秀明²⁾³⁾

【目的】 Group B streptococci : GBS は新生児髄膜炎や敗血症の主要な原因菌であり、CDC ガイドラインでは妊娠 35~37 週妊婦を対象にした健診で膈・直腸内の GBS スクリーニング検査を推奨している。今回我々は膈スワブ検体を用いて GBS 検出イムノクロマト (IC) 法の有用性を評価したので報告する。

【方法】 2014 年 8 月~2015 年 2 月において当院産科外来で GBS スクリーニングとして採取した頸管・膈内容 377 検体を用いた。GBS 検出状況及び、(1) 5% ヒツジ血液寒天培地、(2) GBS 選択増菌培地、(3) 増菌培地+IC 法、(4) 増菌培地+GBS 選択分離培地を用いて GBS の陽性率を評価した。

【成績】 増菌培地による培養により、254/377 検体で菌の増殖が確認され 48 検体は色素産生を認めた。選択分離培地で分離培養を行った色素産生株 48 検体、色素非産生株 6 検体、増菌培養陰性株 4 検体より GBS が分離同定された。それらに実施した IC 法では 48 検体、4 検体、2 検体で陽性を示し、4 検体は陰性であった。377 検体のうち各方法による GBS 陽性率は、(1) 47 検体 (12.5%)、(2) 48 検体 (12.7%)、(3) 54 検体 (14.3%)、(4) 58 検体 (15.4%) であった。

【結論】 IC 法による偽陰性の原因として、増菌培地中における GBS 菌量が検出感度以下であった可能性が考えられた。妊婦の GBS 検出において施設の規模にかかわらず簡便かつ容易に結果が得られる迅速検査法の開発が待たれる中、増菌培地+IC 法は有用であると示唆された。

(非学会員共同研究者：望月純子、海野信也；北里大学病院産科)

151. 2014/15 シーズンにおける医療従事者のインフルエンザの臨床的特徴

埼玉医科大学病院院内感染対策室¹⁾、埼玉医科大学国際医療センター感染対策室²⁾、自治医科大学附属さいたま医療センター感染制御室³⁾

樽本 憲人¹⁾ 吉原みき子¹⁾ 松本 千秋²⁾
宮里 明子²⁾ 小山信一郎³⁾ 光武耕太郎²⁾
前崎 繁文¹⁾

2014/15シーズンのインフルエンザワクチンの有効性は低く、医療従事者のインフルエンザ発症が多かったと言われている。そのため、インフルエンザ発症率を明らかにするため、2014/15シーズンおよび過去5年間のインフルエンザ発症およびワクチン接種状況について、無記名アンケートを用いて、多医療施設における非医療従事者を含む職員を対象に調査した。回収され、記載が不十分であるものを除いたアンケートは3,000例あり、そのうちインフルエンザ発症者は全体で300例（10%）あった。この発症者におけるワクチン接種率は96%であった。職員のうち、医療従事者の発症率は10.5%であった。2014/15シーズンの発症率のみならず（OR 1.37, $p=0.048$ ）、過去5年間の発症率においても（OR 1.46, $p<0.001$ ）、小児との同居のある職員で多変量解析にて有意に発症率が高かった。また、毎年インフルエンザワクチンを接種している職員における発症率は低かった（OR 0.77, $p=0.022$ ）。結論として、小児と同居している職員においては、毎年のワクチン接種のみならず、家庭環境などにおいても、感染対策を啓蒙されることが望ましいと考えられた。

（非学会員共同研究者：金澤 實；埼玉医科大学，水上由美子；自治医科大学附属さいたま医療センター感染対策室）

152. 2015/2016シーズンにおけるインフルエンザ肺炎の臨床的検討

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科¹，同検査部²，同感染管理部³，同医科総合診療部⁴，新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野⁵

林 正周¹ 青木 信将¹ 坂上 拓郎¹
茂呂 寛² 小屋 俊之¹ 田邊 嘉也³
長谷川隆志⁴ 斎藤 玲子⁵ 鈴木 榮一¹
菊地 利明¹

【背景】我々は2013/2014シーズンよりインフルエンザ肺炎症例の集積を行っている。2015/2016シーズンはA/H1N1pdm09が流行し重症例も散見された。

【対象と方法】2015年11月から2016年4月に新潟大学医歯学総合病院と新潟県内関連病院で入院加療を行ったインフルエンザ肺炎27例を対象とし、後方視的に検討した。肺炎の診断は、発熱や呼吸器症状とともに胸部CTで浸潤影またはすりガラス陰影を認め、a.迅速検査陽性、b.上気道または下気道検体のRT-PCR陽性、c.ペア血清でHI抗体価が4倍以上上昇、のいずれかを満たすものとした。

【結果】平均年齢は55.0歳（16～86歳）、男性15例、女性12例であった。ワクチン接種を受けていたのは3例のみであった。6例を除き何らかの基礎疾患を有していた。純ウイルス性肺炎が18例、ウイルス細菌混合肺炎が7例、二次性細菌性肺炎が3例であった。A型が25例（H1N1pdm09が9例、H3N2が1例、亜型不明が15例）、B型が2例であった。迅速検査は5例が陰性であった。画像所見では両側性のすりガラス陰影・浸潤影をほとんどの症例に認め

た。NA阻害薬・抗菌薬は全例で投与された。10例に人工呼吸器が使用され、3例が死亡した。

【考察】A/H1N1pdm09によるインフルエンザ肺炎は特に重症化しやすいことが知られている。早期の抗ウイルス薬投与を始め、合併する細菌性肺炎に対する抗菌薬投与や重症呼吸不全例への人工呼吸療法など、適切な全身管理が重要である。

153. 当院におけるインフルエンザの治療と予防投与に関する検討

済生会山形済生病院呼吸器内科

渡邊 麻莉，山本 友香，西塚 碧
佐藤 千紗，土田 文宏，鈴木 博貴
武田 博明

【目的】(1)市中発症インフルエンザ症例で、受診当日に入院治療を要した例と外来治療を行った例を比較検討した。(2)予防投与例において投与日数と効果を検討した。

【対象と方法】(1)2013年から2015年の3シーズン（10月～3月）において当院を受診したインフルエンザ症例277例。そのうち入院治療群20例（7.2%）と外来治療群257例（92.8%）の臨床的背景。(2)予防投与例でのオセルタミビルの予防投与日数とその効果に関して、後方視的に検討した。

【結果】(1)入院治療群は、外来治療群と比べ高齢（年齢中央値：79，39歳， $p<0.01$ ）であった。また症状出現から受診までの日数が入院治療群では長かった（ 2.1 ± 1.2 日， 1.1 ± 0.8 日， $p<0.01$ ）。さらに入院治療群では基礎疾患数が多かった（ 2.3 ± 1.1 個， 0.3 ± 0.31 個， $p<0.01$ ）。一方で受診時の体温は入院治療群で $38.1\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ ，外来治療群で $37.9\pm 0.7^{\circ}\text{C}$ と有意差はみられなかった。(2)予防投与日数を推奨日数より減らしても、予防投与例でのインフルエンザ発症は増加しなかった。

【考察】市中発症インフルエンザ症例において、高齢、症状出現から受診までの日数が長い症例、また基礎疾患数が多い症例では、入院治療を要するリスクが高いと考えられた。また、インフルエンザの予防投与は5日間程度でも効果が得られる可能性が示唆された。

154. 2013～2014年，2015～2016年シーズンにオセルタミビル耐性株（H275Y変異）に罹患したインフルエンザA/H1N1pdm09患者の臨床像

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健¹，まさき内科呼吸器クリニック²，よいこの小児科さとう³，川島内科クリニック⁴，十善会病院内科⁵，新潟大学医歯学総合病院感染管理部⁶，松前町立松前病院⁷，おの小児科⁸

齋藤 玲子¹ 日比野亮信¹ 真崎 宏則²
佐藤 勇³ 川島 崇⁴ 麻生 憲史⁵
土橋 佳子⁵ 田邊 嘉也⁶ 木村 真司⁷
小野 靖彦⁸ 菖蒲川由郷¹

【背景】インフルエンザA/H1N1pdm09は、ノイラミニダーゼ（NA）蛋白H275Y変異による、オセルタミビル（Os）・

ペラミビル (Per) 耐性株が出現しやすい。

【目的】2013～2014年, 2015～2016年シーズンに当教室で検出された H275Y 変異/A/H1N1pdm09 患者の臨床像を明らかにする。

【方法】2シーズンに日本各地の医療機関 (北海道, 新潟, 群馬, 京都, 長崎, 沖縄) を受診したインフルエンザ患者から, 患者の承諾後, 臨床情報と上気道検体を取得した。ウイルス培養後, リアルタイム PCR にて NA 蛋白 H275Y 変異を確認できた症例について, 有熱時間を投与薬剤ごとに検討した。

【結果と考察】合計 16 例から H275Y 変異株が検出された。年齢は 9 カ月から 75 歳まで様々で, 相互に疫学リンクはなかった。2 例が Os の予防投与中であった。発症後の投与薬剤は Os 9 例, Per 3 例, ザナミビル 2 例, ラニナミビル 2 例であった。有熱時間 ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$) の中央値は 48 時間 (24～168 時間) で, ほとんどの患者で感受性株と同様の経過であった。Os 投与の 1 歳児 2 名の解熱時間が長く (132 時間と 168 時間), 幼児児では熱が遷延する可能性が示唆された。追加解析として H275Y 変異株のウイルス学的特徴についても結果を報告する。

(非学会員共同研究者: 幸道直樹, 日比成美, 白髭 豊, 黒木麗喜, 浜端宏英, 稲葉亮介, 田邊郁望, 八神 錬)

155. 2015～16 シーズン小児の A/H1N1pdm09 感染症例におけるウイルス動態解析と二峰性発熱との関連性

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野¹⁾, よいこの小児科さとう²⁾, 川島内科クリニック³⁾

稲葉 亮介¹⁾ 田邊 郁望¹⁾ 日比野亮信¹⁾
佐藤 勇²⁾ 川島 崇³⁾ 菖蒲川由郷¹⁾
齋藤 玲子¹⁾

【背景】本研究はウイルス排泄抑制効果 (ウイルスクリアランス: CL) をワクチン接種とノイラミニダーゼ阻害薬 (NAI: オセルタミビル: Os, ザナミビル: Za, ラニナミビル: La) の違いによって異なるか検討した。

【対象と方法】過去 4 シーズンで 3 府県・3 つの医療施設に ILI で受診した 15 歳以下の患児で迅速診断キット陽性で発症から 48 時間以内に NAI を投与され, 2 回 (初診・再診) 鼻咽頭拭い液を採取できたものを対象とし, 検体中のウイルス量をリアルタイム PCR で測定し解析した。

【結果】ワクチン接種有無での検討は, A/H1N1pdm において初診時ウイルス量が非接種群に比べ接種群で多かったものの (接種 vs 非接種: 5.03 ± 0.91 vs 3.80 ± 1.13 , $p < 0.05$), CL 自体は接種群で高い結果が得られた (接種 vs 非接種: 2.00 ± 1.14 vs 1.11 ± 0.55 , $p < 0.05$)。A/H3N2 と B 型では明確な差はみられなかった。NAI の検討では A/H3N2 の推定ウイルス消失日数が, Za で他と比べて短かった (Os: 6.0 ± 2.0 , Za: 4.7 ± 1.2 , La: 7.1 ± 3.0 , $p < 0.05$)。

【考察】A/H1N1pdm でワクチン接種群の CL の方が高かったことからワクチンがウイルス排泄の速度を速めると考えたが, 初診時ウイルス量が多かった影響も考えられた。A/

H3N2, B 型ではワクチン株と流行株との抗原性 (あるいは系統) 不一致が影響し CL に差がでなかった可能性が考えられる。一方 NAI はウイルスによっては効果が出やすい選択があるかもしれないことが本研究結果により示唆された。

(非学会員共同研究者: 八神 錬; 新潟大学大学院医歯学総合研究科国際保健学分野, 幸道直樹; こうどう小児科)

156. 入院時患者における糞便中の抗菌薬耐性菌の保有状況と背景について

東邦大学大学院感染制御学¹⁾, 東邦大学看護学部感染制御学²⁾

倉地 里枝¹⁾ 金坂伊須萌²⁾
勝瀬 (金山) 明子²⁾ 小林 真詰¹⁾²⁾

【目的】入院時患者における糞便中の各種抗菌薬耐性腸内細菌の検索を行い, 市中における分布について検討した。

【対象および方法】2016 年 3 月～9 月に都内地域中核病院において, 入院時患者 22 名より同意を得て糞便を採取し, 感受性測定および, 各種 β -Lactam 系抗菌薬耐性菌に対して carbapenemase 産生性および各種耐性遺伝子の検索を行った。

【結果】入院時における糞便中の各種抗菌薬耐性菌保有者は 22 例中 7 名であり, 複数に耐性を示す菌株の重複を含め, 第三世代セフェムに耐性を示す菌株が 5 株, そのうちカルバペネムにも中間耐性 or 耐性を示す菌株が 4 株であった。この 4 株のうち, 厚労省の届出基準に準じて CRE と判定された株は 2 株であったが, carbapenemase 産生性および耐性遺伝子は認められなかった。フルオロキノロンに耐性を示す菌株は 3 株検出された。耐性菌が分離された患者の臨床背景は高齢者と男性が多く, 抗菌薬使用歴との関連は特にみられなかった。また感受性測定において, imipenem は測定法により MIC に差が認められた。

【考察】入院時における糞便の耐性菌スクリーニングにより, CRE や第三世代セフェムなどの耐性菌が検出されることが明らかとなった。このことから耐性菌を保有した患者が, 入院時に各種耐性菌を院内に持ち込むことが示唆された。また, 糞便によるスクリーニングによって検出された第三世代セフェムおよびカルバペネム系の耐性菌には, それらの耐性因子が不明な株も認められた。今後は糞便中の各種耐性菌の割合および耐性因子に関して検討する必要があると考えられた。

(非学会員共同研究者: 落合 匠; 東京都保健医療公社東部地域病院外科, 吉岡泰子; 東京都保健医療公社東部地域病院内科, 片岡明美; 東京都保健医療公社東部地域病院看護部)

158. プロバイオティクスの経口抗菌薬に対する薬剤感受性

東京医科大学病院総合診療科¹⁾, 東京医科大学微生物学講座²⁾, 東京医科大学病院感染制御部/感染症科³⁾, 東邦大学医学部微生物・感染症学講座⁴⁾

畑中 志郎¹⁾²⁾ 中村 造³⁾ 宮崎 治子²⁾

山口 哲夫⁴⁾ 松本 哲哉²⁾

【目的】様々なプロバイオティクスが抗菌薬関連下痢症の予防に使用されているが抗菌薬とプロバイオティクスの最適な組み合わせは明らかになっていない。プロバイオティクスの薬剤感受性を測定し各抗菌薬に対する有効性を評価する。

【方法】プロバイオティクス製剤、食品、サプリメントに含まれる15種類のプロバイオティクス細菌と10種類の経口抗菌薬を使用し、微量液体希釈法を用いて最少発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【結果】ペニシリン系に対して3種中2種の *Enterococcus faecalis* が高いMICを示した(>64 μ g/mL)。セフェム系に対してすべての *E. faecalis* が高いMICを示した(128>512 μ g/mL)。レボフロキサシンは全ての菌種でMICは低かった(2~16 μ g/mL)。ホスホマイシンは *Lactobacillus* 属が高いMICを示した(>512 μ g/mL)。

【結論】セフェム系を使用する場合は *E. faecalis* が含まれたものが、またホスホマイシンを使用する場合は *Lactobacillus* 属が含まれたものが有用である可能性が示唆された。一方レボフロキサシンを使用する場合はどの製剤も有用でない可能性が示唆された。

159. MRSA に対する抗菌薬併用効果の検討

東邦大学医学部微生物感染症学講座¹⁾、東邦大学医療センター佐倉病院²⁾、東京医科歯科大学医学部付属病院³⁾

小野 大輔¹⁾ 山口 哲央¹⁾ 佐藤 礼実²⁾
園田 史朗³⁾ 濱田 将風¹⁾ 石井 良和¹⁾
館田 一博¹⁾

【目的】既存抗菌薬を用いた併用療法はMRSA感染症の新規治療戦略となり得る。我々は抗MRSA薬と併用薬を組み合わせた併用プレートを作成、検討した。

【方法】菌株は、当院の2015年分離全MRSA 396株より、検討薬剤について多様な感受性を含む47株、及びcontrol株3株(ATCC43300, N315, USA300)の計50株を対象とした。3つの抗MRSA薬(VCM, DAP, LZD)と13の併用薬(ST, RFP, MINO, CLDM, LVFX, CAM, ABK, GM, OXA, CEZ, CFX, CMZ, MEPM)の組合せで、プレートを作成した。併用効果は、[MIC fold change (MICFC) = \log_2 (併用時の抗MRSA薬のMIC) / (単剤の抗MRSA薬のMIC)]と定義し、次のように指標とした(1未満:併用効果あり, 1:併用効果なし, 1超:拮抗効果あり)。次に検討菌株でSCCmec typingを行い, type IIとIVの2群間でMICFC平均に差がないかt検定を行った。

【結果】抗MRSA薬全てで、 β ラクタム薬の併用効果を認めた(MICFC平均:-0.57~-1.8)。またAG薬で併用効果を認めた(MICFC平均:-0.03~-0.85)。ST, RFP, MINOは、単剤で感性株が多く、併用効果の判定不可が多かった。SCCmecのtype II群(26株)では、type IV群(18株)より、DAPのOXA, GM, ABK併用時で有意($p < 0.05$)

に併用効果が高かった(-0.25 vs -0.68, 0 vs -0.58, 0.33 vs -1)。

【結論】抗MRSA薬全てで β ラクタム薬, AG薬の併用効果が、既報にないCMZとABKも含めて、確認された。またSCCmec type毎の特異的な併用の可能性も示唆された。

163. 術後経過と術後SSI分離菌の薬剤感受性に対する検討—三学会合同分離菌薬剤感受性サーベイランス(SSI 2010年)のサブ解析—

東邦大学医療センター大橋病院外科¹⁾、兵庫医科大学病院感染制御学²⁾

新妻 徹¹⁾ 草地 信也¹⁾
渡邊 学¹⁾ 竹末 芳生²⁾

【はじめに】手術部位感染(SSI)に対するempiric therapyでは、予想される全ての分離菌や耐性菌を常に目標とすると、広域スペクトルの薬剤を高用量で投与され、耐性菌の出現や菌交代現象等のリスクが高まる。今回、SSI分離菌に対し臨床経過に伴う薬剤感受性を検討し、抗菌薬の選択の一助とする目的で本研究を行った。

【対象・方法】2010年に日本化学療法学会、日本感染症学会、日本臨床微生物学会で行われた三学会合同分離菌サーベイランスSSI分野で得られた消化器手術626株を検討した。“抗菌薬投与あり”は術後感染例、“抗菌薬投与無し”は穿孔性腹膜炎例の腹水分離菌とした。

【結果】全体でSSI株の頻度は、*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*の順に多かった。SSI株における*E. faecalis*の各抗菌薬とMIC₅₀は(抗菌薬名(MIC₅₀) μ /mL), PIPC/TAZ(4)であった。*S. aureus*は95株中76株がMRSAであった。*P. aeruginosa*ではPIPC/TAZ(4), CFPM(2), IPM(2), MEPM(0.5), DRPM(0.25)であった。*E. coli*ではPIPC/TAZ(1), CFPM(≤ 0.063), IPM(0.25), MEPM(≤ 0.063), DRPM(≤ 0.063)と良好であった。*K. pneumoniae*ではPIPC/TAZ(2), CFPM(≤ 0.063), IPM(0.5), MEPM(≤ 0.063), DRPM(≤ 0.063)であった。腹水株における抗菌薬感受性や、臨床経過による抗菌薬感受性について検討を行った。

(非学会員共同研究者: 桐林孝治, 西牟田浩伸, 齋藤智明, 鯨岡 学, 斉田芳久, 長尾二郎)

164. MRCNS 院内感染症例の症例集積研究

岩手県立中部病院呼吸器内科¹⁾、同 臨床検査科細菌検査室²⁾

星 進悦¹⁾ 安藤 隆子²⁾

【はじめに】胸腔ドレナージ関連院内感染で胸水からMRCNSが検出された症例を経験した。その感受性パターンは第1, 第2, 第4世代セファロsporin系薬に対し低いMIC値を呈しており、MRSA同様に市中感染型と病院感染型が存在し臨床的に病原性が異なるか検討したので報告する。

【方法】過去3年間に当院で検出されたMRCNSは195例

で、そのうち 99 検体は無菌部位からであった。微量液体培地法で測定した MRCNS の MIC 値を分析した。

【結果】症例は原因不明の胸水貯留で精査・治療をしていた。容態が悪化し胸腔ドレナージを実施した。当初胸水培養は陰性であり、痰培で BLNAR が検出され CVA/AMP を投与していた。発熱が続き胸水再検で MRCNS が検出された。感受性パターンは第 1, 第 2, 第 4 世代セファロスポリン系薬に対し低い MIC 値を示していた。VCM 治療で軽快した。195 検体の MRCNS の感受性パターンを分析した。5 つのグループに分類でき、市中感染型 (β -ラクタム系薬に低い MIC 値を示す) と病院感染型 (β -ラクタム系薬に高い MIC 値を示す) などが存在することが判明した。27 例で抗 MRSA 薬が投与された。抗 MRSA 薬治療割合や院内死亡割合に差は無く、臨床的に病原性が異なるとは考えられなかった。

【考察・結論】病院感染を日和見的に発症する MRCNS にも市中感染型と病院感染型が推定された。保菌か起炎菌かの判断も困難なことが多いが、臨床的には差はなく、感染症には VCM が主な治療薬になる。

166. 東京医科歯科大学医学部附属病院における大腸菌、緑膿菌のアンチバイオグラムの変遷とその検討

東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部¹⁾, 東京医科歯科大学研究・産学連携推進機構医療イノベーション推進センター²⁾

小池 竜司¹⁾²⁾貫井 陽子¹⁾

【目的】アンチバイオグラムは施設や地域によって異なり、その抗菌薬使用状況等を反映するとされている。東京医科歯科大学医学部附属病院 (以下当院) のアンチバイオグラムを経年的に調査し、その特徴を検証する。

【方法】当院で導入されている感染管理システムを利用し、2001 年から 2014 年までのアンチバイオグラムを 1 年ごとに調査する。市中感染菌の代表として大腸菌、院内感染菌の代表として緑膿菌を選び、それぞれのアンチバイオグラムの年次推移を集計する。比較対照として JANIS の当該データを全国標準と設定し、その相違によって当院のアンチバイオグラムの特徴を明らかにする。

【成績】当院および JANIS の集計で共通の傾向として、大腸菌の ABPC および LVFX 感受性の継時的な低下が顕著であった。当院の大腸菌および緑膿菌の感受性率は、JANIS のデータとほぼ同等で推移してきたが、2010 年以降の大腸菌の CAZ 感受性率の低下が JANIS のデータより顕著であった。

【結論】当院では、2013 年に感染制御部が設置される以前には十分な抗菌薬適正使用推進活動が行われなかったが、アンチバイオグラムへの影響は明らかではなかった。近年の変化について、当院の診療状況の変化や推移と照合し、さらに考察を行う。

167. 日本における大腸菌のプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 (*mcr-1*) 保有状況とヒト医療に与える影響

酪農学園大学獣医学群食品衛生学ユニット¹⁾, 札

幌医科大学医学部微生物学教室²⁾

福田 昭¹⁾白井 優¹⁾

横田 伸一²⁾田村 豊¹⁾

【目的】2015 年 11 月に中国でプラスミド性コリスチン (CL) 耐性遺伝子 (*mcr-1*) が報告され、その後、日本を含む世界各国で存在が確認された。現在、CL は、ヒト医療において多剤耐性グラム陰性感染症菌に対する最終選択薬として使用されている。一方、獣医療においては、飼料添加物や抗菌剤として長年使用されており、ヒト医療への影響が懸念されている。そこで、日本における大腸菌の *mcr-1* 保有状況を調査し、多剤耐性グラム陰性菌への伝達試験を行った。

【材料・方法】2008~2015 年に分離された大腸菌 1,384 株を用い、*mcr-1* 遺伝子の検出と CL の薬剤感受性試験を行った。*mcr-1* 保有株を用い、実験室保存株大腸菌とヒト由来緑膿菌・*Acinetobacter baumannii* への接合伝達試験を行い、*mcr-1* 伝達株の CL 感受性を測定した。

【結果】2012~2013 年に分離された家畜由来大腸菌 174 株から *mcr-1* が検出されたが、ヒト由来株からは検出されなかった。*mcr-1* 保有株では、CL の MIC は 4 μ g/mL 以上を示した。*mcr-1* は大腸菌へ伝達し、CL の MIC は 3~4 管上昇した。Filter mating を行ったが、多剤耐性株を含む緑膿菌・*A. baumannii* への *mcr-1* の伝達は確認されなかった。

【考察】日本全国で分離された家畜由来大腸菌から *mcr-1* が検出された。*mcr-1* は CL に対する感受性を低下させるが、現在多剤耐性化が問題となっている緑膿菌と *A. baumannii* への伝達は確認されず、ヒト医療への影響は少ないと考えられる。

(非学会員共同研究者: 鈴木裕樹, 浅井鉄夫, 佐藤豊孝)

169. CA-MRSA の薬剤感受性と SCCmec 及び PVL 遺伝子の検討

君津中央病院臨床検査科¹⁾, 千葉大学附属病院検査部²⁾, 千葉市立海浜病院検査科³⁾, 成田赤十字病院検査部⁴⁾, 千葉市立青葉病院臨床検査科⁵⁾, 船橋市立医療センター微生物検査室⁶⁾, 千葉県救急医療センター検査科⁷⁾, 鹿島病院感染症診療支援センター⁸⁾

高橋 弘志¹⁾村田 正太²⁾静野 健一³⁾

遠藤 康伸⁴⁾秋葉 容子⁵⁾外山 雅美⁶⁾

鈴木 幸子⁷⁾管野 治重⁸⁾

【目的】東関東耐性菌研究会では CA-MRSA の感受性と SCCmec type (4, 4a, 5 型) 及び Panton-Valentine Leukocidin (PVL) 遺伝子について検討。

【方法】2013 年 4 月~2016 年 3 月までの 3 年間に入院歴のない患者の皮膚軟部組織、骨関節、喀痰 (肺炎由来) から分離された *Staphylococcus aureus* で、EM, CLDM 又は第 1, 2 世代セフェム系薬の MIC 値が感性領域の 75 株が対象。MIC は日本化学療法学会標準測定法に従い栄研フローズプレートを用い 24 薬剤を測定。

【結果】各抗菌薬のMIC₅₀及びMIC₉₀は、PCG:8, >8, ABPC:8, 16, IPMは各々≤0.12, GM:0.5, >16, MINO:≤0.12, 4, LZD:1, 2, ABK:0.25, 1, TEIC:1, 2, DAPは各々≤0.25, VCM:0.5, 1でVCMに2μg/mLのMICを示す株が1株検出された。マクロライド系薬はいずれも2峰性のMIC分布を示し、EM, CAM, AZMのMIC₅₀及びMIC₉₀は各々>32であった。CLDM:≤0.25, >32, LVFX:4, 16, STFX:0.5, 1, QPR/DPMは各々≤0.25, RFPも各々≤0.03, STも各々≤2.38であった。SCCmec typeは4型が62株(82.7%)を示し内30株が4a株であり、5型は6株(8.0%), 4&5型以外が7株であった。PVL(+)株は16株で皮膚軟部組織・膿由来14株、喀痰由来2株で全体の21.3%であった。Mec type別では4型:13株の内4a株:6株でPVL(+)の81.2%を占めた。

【まとめ】MRSAはLZD, ABK, TEIC, DAP, VCMは全株が感性を示し、RFP, QPR/DPM, STも耐性株は認めなかった。SCCmec typeでは4型が82.7%, またPVL(+)株は16株で全体の21.3%と共に高い傾向を示した。

170. *Bartonella henselae* による右 Parinaud 眼腺症候群の1例

筑波大学附属病院水戸地域医療教育センター水戸協同病院総合診療科¹⁾, 同 グローバルヘルスセンター・感染症科²⁾

三好ゆかり¹⁾ 多田 勝重²⁾
石岡 春彦²⁾ 矢野 晴美²⁾

【症例】67歳女性。

【主訴】右頸部腫瘍。

【現病歴】猫を飼育している。来院17日前に右耳介前方及び後方、右側頸部の腫瘍に気づき近医皮膚科を受診した。右耳介後方の腫瘍に対し切開排膿の上、抗菌薬が処方された。その後精査目的のため当院皮膚科に紹介された。各腫瘍の局所炎症所見は軽度で、頸部超音波検査で同部位に血流増加を伴うリンパ節腫脹を認めた。頸部以外のリンパ節腫脹は認めなかった。一般採血で特記所見なく、HIV抗原抗体反応は陰性であった。右耳介前方及び右側頸部のリンパ節生検を行った。病理組織検査でリンパ濾胞は保たれ悪性所見なく、肉芽腫の形成を認めた。一般細菌・抗酸菌の染色・培養及びTB-PCRとMAC-PCRは陰性、*Bartonella* DNA PCRは陽性であり、*Bartonella henselae*による猫ひっかき病と診断した。生検後アジスロマイシン1回500mg1日1回を開始し、合計14日間投与した。再診で右結膜の軽度充血を認め、パリノー眼腺症候群の合併と考えられた。

【考察】*B. henselae*による猫ひっかき病の亜型Parinaud眼腺症候群と考えられる症例を経験した。本症例は生検検体からのPCRにより確定診断できた貴重な症例であり、文献的考察を加え報告する。

171. 当院における劇症型G群溶連菌感染症の宿主側因子・予測因子に関する検討

国保総合病院旭中央病院内科¹⁾, 神奈川県警友会

けいゆう病院内科²⁾, 慶應義塾大学医学部呼吸器内科³⁾

宗 松男¹⁾²⁾³⁾ 中村 朗¹⁾

【背景】劇症型溶連菌感染症はA群に加え近年ではG群による報告が増加していることから当院におけるG群溶連菌感染症の劇症・非劇症の宿主側因子・予測因子を検討した。

【方法】過去9年間のG群溶連菌菌血症144例のうち、劇症型の定義を見たす8件と非劇症型136件の患者背景と劇症型感染の宿主側因子・予測因子を後方視的に検討する。

【結果】背景は軟部組織感染(57%), 菌血症(17%), 骨軟部組織感染(5.6%), 感染性心内膜炎(4.9%), 既往歴は悪性腫瘍(32%), 骨関節疾患(31%), 心血管疾患(29%), 糖尿病(28%), 悪性腫瘍は泌尿生殖器癌(51%), 消化器癌(21%), 呼吸器癌(9%)。死亡率は劇症型75%, 非劇症型5.9%, 劇症型の年齢中央値81歳, 男女比5:3, 感染巣は全例が骨軟部組織, 不全臓器数4, 初診時体温36.7°C, 収縮期血圧107mmHg, CRP31mg/dL, T-Bil1.85mg/dL, 血小板数 $6.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, APTT43.5秒, 乳酸値47mg/dL, D-dimer35.6μg/mL(以上すべて中央値)。集中治療率62.5%, 高用量ペニシリン+クリンダマイシン投与率100%, 診断から死亡までの中央値8日間であった。

【結語】G群溶連菌菌血症の宿主側因子として高齢者が多く悪性腫瘍とりわけ泌尿器系腫瘍の既往・併存例が多かったが劇症型との関連はなかった。劇症型の死亡率は極めて高く、その予測因子としては初診時の体温、収縮期血圧、CRP値、T-Bil値、血小板数、APTT値、乳酸値、D-dimer値が有意な因子であった。

172. 蜂窩織炎患者における血液陽性例の検討

東海大学医学部付属病院総合内科

上田 晃弘, 津田 歩美, 柳 秀高

【目的】蜂窩織炎では一般に連鎖球菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性球菌が起因微生物とされているが、その血液培養の陽性率は高くなく、起因微生物が同定できないことが多い。今回我々は、血液培養が陽性となった蜂窩織炎患者についてその起因微生物について検討を行った。

【方法】2007年から2015年にかけて東海大学総合内科に入院した蜂窩織炎患者を対象に診療録を用いて後ろ向きに検討を行った。

【結果】対象期間中、東海大学総合内科に入院した蜂窩織炎患者は107例だった。このうち、汚染菌と考えられる例を除き、17例、15.9%で血液培養が陽性だった。血液培養陽性例の年齢の中央値は71歳(IQR:63~85)で、性別は男性が5人、女性が12人だった。起因微生物は、*Streptococcus dysgalactiae*が5例、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌が5例、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、*Staphylococcus lugdunensis*, A群β溶連菌, B群溶連菌, *Morganella*, *Fusobacterium*, *Campylobacter*がそれぞれ1例だった。

【考察】蜂窩織炎の診断で入院となった患者の血液培養陽

性例ではグラム陽性球菌が多数を占めていたが、蜂窩織炎に対して標準的に使用される薬剤が無効な微生物も認められた。入院が必要な蜂窩織炎患者では血液培養の採取が起因微生物の同定に有効な可能性があると考えられる。

173. *Nocardia nova* による多発皮下膿瘍の1例

中通総合病院内科

水戸 陽貴

【症例】66歳女性。乳癌の脳転移に対してデキサメタゾンを長期内服中。来院1週間前に左膝を受傷し様子を見ていたところ、膝だけでなく下腿全体が腫脹してきたとことで当院外来を受診。蜂窩織炎としてセファゾリンで10日間入院治療を受け局所初見の改善を認めたため退院となった。退院2カ月後に再度左下腿の発赤に加え、膿汁の排泄がありMRI検査を施行したところ、左下腿に多発する皮下膿瘍を認めた。入院の上でセフェピムによるempiric治療を開始したが、膿培養から放線菌を疑わせる細菌の発育を認め、16S-rRNA遺伝子の解析を行ったところ *Nocardia nova* (*N. nova*) と同定された。抗菌薬をST合剤に変更し、全身の精査も行ったが他に感染を疑わせる部位を認めず、経過良好であったため合計6カ月間で抗菌薬終了とした。ノカルジア感染症は臓器移植患者、ステロイド長期使用中の患者などの細胞性免疫不全が重要なリスク因子とされ、肺や中枢神経系を含めた全身性の播種性疾患や局所のみ感染症など様々な臨床像を呈する。局所の皮膚、軟部組織感染症は傷口などを侵入門戸として発症することがあるが、臨床像としては一般的な蜂窩織炎と似た症状を呈することが多く、鑑別が困難とされる。適切に同定し、感受性のある抗菌薬で治療されなかった場合には重症となりうるため、免疫不全者で蜂窩織炎が疑われた場合にはノカルジア症も鑑別にあげることが重要であり、今回文献的考察を含め報告する。

174. 好酸球増多を伴う脳症を合併した重症角化型疥癬の1例

聖路加国際病院内科¹⁾、同 感染症科²⁾

孫 楽¹⁾ 松尾 貴公²⁾

櫻井 亜樹²⁾ 古川 恵一²⁾

【症例】59歳男性。

【主訴】全身倦怠感・全身筋力低下。

【既往歴】特になし。

【現病歴】入院1年前から全身倦怠感、入院1週間前より全身筋力低下を認め、起立不能となったため当院搬送となった。

【身体所見】体温36.7℃、血圧120/66mmHg、脈拍72/分、呼吸数14/分。見当識障害、両側上肢筋トーマス亢進、四肢MMT3/5、顔面・体幹の紅斑・鱗屑付着、多数の体表リンパ節腫脹を認めた。

【検査所見】WBC 23,600/μL (好酸球 64.5%)、CRP 242mg/dL、HIV抗体陰性。髄液細胞数1/μL、蛋白52mg/dL、糖69mg/dL (血糖116mg/dL)。血液・尿・髄液培養陰性。

【入院後経過】手掌・足底皮膚から疥癬の虫卵・虫体が多

数確認され、重症角化型疥癬と診断した。イベルメクチン12mgを計6回投与した。疥癬は改善したもの見当識障害が遷延し、頭部MRIで造影効果を伴う両側多発性脳白質病変を認めた。好酸球増多に伴う脳症が疑われたため、第41病日よりステロイドパルス1,000mg/日3日間施行した。好酸球数は徐々に正常化し、認知機能は長谷川式認知症スケール2点から30点まで改善した。

【考察】本症例では重症角化型疥癬で好酸球増多・多発性脳白質病変が見られ、イベルメクチンとステロイドで改善を認めた。他の寄生虫での報告例から好酸球増多に伴う脳症が疑われた。

175. 当院における急性喉頭蓋膿瘍4例の検討

トヨタ記念病院救急科

西川 佳友、笠原 大輔

急性喉頭蓋膿瘍は急性喉頭蓋炎に続発する疾患であり、喉頭蓋腫脹が高度であることが多いため、急性喉頭蓋炎単独より緊急気道確保を要することが多い特徴を持つ。また、急性喉頭蓋炎として抗生剤加療となった場合には、膿瘍が残存しうるため、症状の改善が乏しく遅れて発見されることが多い。膿瘍に対しては他の感染症と同様にドレナージが必要とされ、排膿を契機に臨床経過の改善に至るとされている。

今回、我々は当院において診断された急性喉頭蓋膿瘍4例につき、CT画像や臨床経過、緊急気道確保の有無などを検討した。急性喉頭蓋炎や喉頭蓋膿瘍の代表症状として有名な流涎症状はいずれの症例にも認めず、流涎症状の有無で喉頭蓋炎および喉頭蓋膿瘍を否定してはいけないことが判明した。臨床経過の改善が乏しく造影CTにて膿瘍同定となった2例(50%)や、緊急気道確保を要した3例(75%)などから、喉頭蓋膿瘍例では緊急気道確保を要する例が多くそのタイミングを逸しないこと、緊急気道確保を要した例や臨床経過の改善が乏しい例では積極的に造影CTを行うこと、また膿瘍腔が認められれば早期にドレナージ術の検討を行う必要があることを再認識した。

177. 組織培養陰性であったが大腸菌による感染性心内膜炎と診断された1例

東北大学病院総合感染症科¹⁾、東北大学大学院心臓血管外科²⁾

石橋 令臣¹⁾ 大島 謙吾¹⁾ 具 芳明¹⁾

藤川 祐子¹⁾ 猪股 真也¹⁾ 曾木 美佐¹⁾

吉田真紀子¹⁾ 遠藤 史郎¹⁾ 川本 俊輔²⁾

齋木 佳克¹⁾ 賀来 満夫¹⁾

20XX年2月上旬より発熱あり、2月21日頃より悪寒も出現し尿路感染症と診断され2月23日にA病院泌尿器科へ入院。尿・血液培養より大腸菌が分離され尿路感染症および菌血症としてMEPMで治療開始となった。2月27日より心不全となりTAZ/PIPCへ変更したが改善せず重度の大動脈弁閉鎖不全症および感染性疣贅を認め感染性心内膜炎と診断された。3月15日に東北大学病院へ転院し大動脈弁置換術が行われるとともに総合感染症科が併診する

こととなった。弁組織の培養は陰性であり16SrRNA解析によって大腸菌と同定された。起病菌不明の感染性心内膜炎としてCTR+GM+VCMを投与していたが大腸菌による感染性心内膜炎として前医での血液培養陽の感受性結果に基づきCTR単剤とし、手術日から4週間の治療を行った。感染性心内膜炎の起病菌として頻度としては連鎖球菌や黄色ブドウ球菌が多く、大腸菌が同定、分離されることは稀である。大腸菌は菌血症の起病菌として一般的であるが、これらnon-HACEKグラム陰性桿菌が感染性心内膜炎で分離される頻度は2~10%、大腸菌の菌血症における感染性心内膜炎の発症は0.23% (2/861)と報告されている。大腸菌による感染性心内膜炎発症の背景因子としては、先行する尿路感染症が37~47%と最も多く、その他に高齢者での報告例が挙げられている。大腸菌の菌血症の後に心不全兆候を認める場合には感染性心内膜炎を疑い複数回の血液培養や心エコーなどで評価する必要がある。

178. 血友病を背景とした椎間板炎・腸腰筋膿瘍へのドレナージ術について

群馬大学医学部附属病院血液内科¹⁾、同 感染制御部²⁾

柳澤 邦雄¹⁾ 小川 孔幸¹⁾ 馬渡 桃子²⁾
小磯 博美²⁾ 徳江 豊²⁾ 半田 寛¹⁾

【背景】腸腰筋膿瘍は抗菌薬のみでは難治の場合が多く、ドレナージ術の併用が検討される。しかし基礎疾患によっては介入に難渋することがある。

【症例】60歳代女性、両親のいとこ婚を背景とした軽症の血友病A。日常的出血症状なし。

【経過】発熱および腰痛のため20XY年5月18日当院を受診。体温38.3℃、白血球数13,900/μL、CRP27.4mg/dLと炎症所見を認め、CTでは左腎盂炎と尿路結石、腰椎圧迫骨折、椎間板炎、そして右腸腰筋内に周囲の造影される膿瘍形成を認めた。同日緊急入院となり、血液培養2セットからは*Escherichia coli*が発育した。脊椎造影MRIでは腸腰筋膿瘍内の出血も示唆されたため、血友病背景の深部出血として凝固第8因子製剤を併用した。ドレナージ術については、多房性膿瘍であることから頻回の穿刺が予想され、出血傾向を考慮し、感受性の確認されたセフトリアキソンによる保存的加療を優先した。しかし4週間を経ても解熱せず、CT上も膿瘍周囲の造影所見が残存していたことから、膿瘍の治療効果は乏しいと判断した。入院第30日目に第8因子製剤併用下にドレナージ術を施行した。出血合併症は生じなかった。

【考察】出血傾向を背景とした深部感染巣への侵襲的加療には慎重な対応を要するが、十分な止血管理下であれば安全にドレナージが遂行できる。本会ではその後の経過を含めて報告する。

179. 23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン接種後に発症した血清型34の侵襲性肺炎球菌感染症の1例と当市地域での血清型の解析

横浜市立大学附属病院血液リウマチ感染症内科¹⁾、

同 臨床検査部²⁾、横浜市衛生研究所³⁾

加藤 英明¹⁾ 佐野加代子²⁾ 太田 嘉³⁾
山田三紀子³⁾ 松本 裕子³⁾ 比嘉 令子¹⁾
寒川 整¹⁾ 中島 秀明¹⁾

【症例】66歳男性。ステロイド抵抗性の特発性血小板減少症のため2年前に脾摘術を受け、術後に23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(PPSV-23)接種を受けていた。入院2日前に発熱があり、意識障害、けいれんを認めたため搬送された。意識レベルGCS E2M3V4、血圧142/85mmHg、呼吸数25回。髄液所見は初圧35cm、髄液は黄色混濁で細胞数は1,013/mm³(多核球優位)、タンパク733mg/dL、糖1mg/dL以下(血糖185mg/dL)であった。髄液のグラム染色で双球菌を認め、セフトリアキソン等による治療により軽快した。血液・髄液培養から肺炎球菌を検出し、血清型はPPSV-23でカバーされない34型であった。

【考察】横浜市内で直近13カ月間に報告された無菌検体からの肺炎球菌検出(成人例)は90例であった。平均年齢は69.5歳、男性68%。ワクチン接種歴あり6例(6.7%)、接種歴なし44例(48.9%)、不明40例(44.4%)であった。接種歴のある6例中3例はPPSV-23が含む抗原型(3, 12F, 7F)で、残り3例はPPSV-23に含まれない抗原型(6Cが2例と34)であった。既報ではPPSV-23は臨床分離株の85%をカバーするとされており、今回90例中では63例(70%)に低下していた。今後PPSV-23でカバーされない血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症の増加が予測される。侵襲性肺炎球菌感染症ではワクチン接種歴の確認とともに抗原型の検索に留意が必要である。

(非学会員共同研究者：東山雄一、田中章景；横浜市立大学神経内科学)

180. 肺炎球菌性髄膜炎が先行した感染性動脈瘤の2症例の検討

東京都立墨東病院感染症科

小坂 篤志、彦根 麻由、太田 雅之
鷲野 巧弥、阪本 直也、岩淵千太郎

【背景】肺炎球菌は血管侵襲性が強く稀に感染性動脈瘤を生じる。当院で経験した肺炎球菌性髄膜炎のうち、髄膜炎の発症後に当初認めなかった感染性動脈瘤を続発した2症例について報告する。

【症例1】80歳、女性。意識障害で搬送され肺炎球菌性髄膜炎と診断した。左肩関節周囲膿瘍を合併し、抗菌薬治療期間の延長と洗浄ドレナージ術を行った。髄膜炎と肩関節周囲膿瘍の経過は良好であったが、抗菌薬終了4日目に咯血し、CTで胸部下行大動脈に初診時にはなかった破裂動脈瘤を認めた。感染性動脈瘤破裂による咯血で心肺停止し死亡した。

【症例2】58歳、男性。意識障害、ショックで搬送され肺炎球菌性髄膜炎と診断した。髄膜炎の経過は良好で、2週間の抗菌薬治療後にリハビリテーション目的に転院した。1カ月後に急性腎不全と吐血の精査目的に施行したCTで胸部下行大動脈囊状瘤、腹部大動脈瘤、腹部大動脈の限局性

解離を認め、いずれも髄膜炎発症時のCTでは認めていなかった。人工血管置換・グラフト置換術を行い経過は良好である。

【考察】感染性動脈瘤は破裂する危険性が高く、抗菌薬治療に加えて外科的治療など適切なマネジメントが必須となる。髄膜炎が先行した感染性動脈瘤は稀であり、続発する感染性動脈瘤は見逃される可能性がある。致死性の疾患であることを考慮すると、髄膜炎の経過が良好であっても合併症の検索を検討することが重要である。

181. プロカルシトニン値が高値を示した臨床像の検討

長岡赤十字病院初期研修医¹⁾、同 感染症科²⁾

田口 貴博¹⁾ 西堀 武明²⁾

【はじめに】プロカルシトニン（以下PCT）は敗血症のマーカーとされている。PCTが高値を示す症例は重篤な症例が多いとされており、その臨床像に関して検討を行った。

【方法】2015年に当院でPCTを測定した患者で、10ng/mL以上の値となった患者を対象とした。その症例に対して、ショックの有無、転機、原因疾患、起因菌について検討した。

【結果】対象症例は127例であった。ショック状態であった症例は38例（29.9%）であった。死亡の転機となった患者は19例（15%）であり、11例（8.6%）は5日以内の死亡例であった。原因疾患は尿路感染が45例（35.4%）と最も多く、次いで肺炎が28例（22%）、肝胆道系疾患が16例（12.6%）であった。原因菌としては、大腸菌が35例（27.6%）と最も多く、肺炎球菌が12例（9.4%）、肺炎桿菌が9例（7.1%）、腸球菌（*Enterococcus faecalis*）が7例（5.5%）と続いていた。ESBL産生菌も4例（3.1%）で検出された。

【考察】PCTが高値の症例では早期死亡を含む重症例が多い傾向が認められた。早期に適切な治療を開始することが重要であるが、グラム陽性菌、陰性菌の両方を想定した治療が必要であると考えられた。また、重症例で使用される頻度の高いMEPMで感受性を示さないこともある腸球菌が起因菌となる場合もあり注意が必要である。

182. *Lactobacillus paracasei* による感染性心内膜炎の1例

国家公務員共済組合連合会立川病院

渡邊 真子、永井佐代子、板倉 朋恵

白井 良雄、影山 智己、吉田菜穂子

黄 英文

【症例】85歳女性。胆管癌術後、高血圧、脂質異常症、慢性胃炎、左脚ブロックがあり約1年前に心臓ペースメーカーを挿入され外来通院中、発熱と慢性心不全の急性増悪があり緊急入院した。血液培養採取後CTRを開始、入院3日目に血液培養が陽性となり、検鏡でグラム陽性桿菌が観察された。経胸壁心エコー検査で大動脈弁の左室側に付着する疣腫を認めた。血液寒天培地に接種24時間でややクリーム色の微小コロニーを単離し、API CORYNE（シスメックス・ビオメリュー）で同定不能であったため、

MALDI Biotyperを依頼、*Lactobacillus paracasei*と同定され、同菌による感染性心内膜炎と診断した。血液培養は抗菌薬治療開始後速やかに陰性となったが、菌種同定後抗菌薬をABPCとGMに変更し計4週間で治療を終了した。治療終了前に心エコーで疣腫の消失を確認した。

【考察】*Lactobacillus*属は、ヒトの口腔、消化管、膣内などに常在しプロバイオティクスにも用いられるグラム陽性桿菌であるが、感染性心内膜炎の0.05~0.4%を占めるとされ、近年プロバイオティクスに用いた菌種での感染性心内膜炎症例の報告もあり、注意が必要である。また、*Lactobacillus*属は種によりVCM、アミノグリコシド、メトロニダゾールに耐性があり、菌種の正確な同定を行うことは治療薬選択の上で重要と考えられた。

183. 敗血症性肺血栓栓症、腸腰筋膿瘍、殿筋膿瘍を合併したレミエル症候群の1例

福島県立医科大学会津医療センター感染症呼吸器内科

斎藤美和子、二階堂雄文

鈴木 朋子、新妻 一直

【はじめに】レミエル症候群は、主に、嫌気性菌により引き起こされる内頸静脈の敗血症性血栓症と続発する転移性の膿瘍を伴う疾患群である。今回我々は、肺血栓栓症、腸腰筋膿瘍、殿筋膿瘍を合併した重篤なレミエル症候群の1例を経験したので報告する。

【症例】20歳男性。201X年2月下旬から咳嗽出現していた。3月10日に咽頭・左肩の痛みと40℃の高熱出現し、摂食不能となり腰痛も伴い歩行困難になった。3月15日に某院受診。伝染性単核症を疑われ入院となった。解熱せず、意識障害が出現し当院に3月22日転院となった。傾眠傾向、失当識あり。全身浮腫と左頸部から左肩にかけての自発痛、腫脹と発赤が認められた。CT画像では、左内頸静脈の血栓、左頸部の膿瘍、肺野に多発性の結節、両側胸水、両腸腰筋膿瘍、両側殿筋内膿瘍が疑われた。血液培養で*Fusobacterium necrophorum*が検出されレミエル症候群と診断した。TAZ/PIPCとCLDMとヘパリンにて治療開始。その後、胸水・両腸腰筋膿瘍・臀部膿瘍・頸部膿瘍ドレナージを施行した。併せて肝機能障害が出現し抗菌剤をMNZ+CEZに変更したところ解熱し症状軽快し4月29日に退院となった。

【考察】レミエル近年はまれとなり、“forgotten disease”とも言われているが、致死性の疾患である。血液培養結果、多発する膿瘍や血栓症が症候群を疑わせる契機になる。

184. 市中感染型MRSA (CA-MRSA) による感染性心内膜炎の2症例

埼玉医科大学国際医療センター中央検査部¹⁾、同感染症科・感染制御科²⁾

渡辺 典之¹⁾ 橋北 義一¹⁾ 田地 功忠¹⁾

海老原康博¹⁾ 宮里 明子²⁾ 光武耕太郎²⁾

【はじめに】市中感染型MRSA (CA-MRSA) は危険因子を有しない健康人に皮膚・軟部組織感染症を起こすとされ

るが、今回、稀な CA-MRSA による感染性心内膜炎 (IE) を 2 例経験したので報告する。

【症例 1】50 歳代女性。201X 年 12 月に 39℃ の発熱と軽度の意識障害を認め、心臓エコー検査で僧帽弁に 18mm 大の疣贅を認めたため、IE 疑いで当院転院。血液培養検査では MRSA が同定された。SCCmec 遺伝子型 type IV であった。DAP 投与と僧帽弁置換術 (手術) により、症状改善し退院した。

【症例 2】10 歳代男性。心室中隔欠損、大動脈弁逸脱症術後。201X 年 3 月に 38.5℃ の発熱と嘔吐あり。心臓エコー検査で左室流出路内に膿瘍形成を認め、IE 疑いで当院入院となった。血液培養検査では MRSA が同定され、SCCmec 遺伝子型 type IV であった。VCM と RFP の投与により血液培養は陰転化したが、現在も治療継続中である。

【考察】2 例とも臨床経過に加えて、心臓エコー検査による所見と血液培養での MRSA の検出、および分離株の薬剤感受性パターンや SCCmec 遺伝子型 type IV であることより、CA-MRSA による IE と診断した。同定された CA-MRSA の抗菌薬感受性パターンや毒素産生について解析結果と文献的考察を併せて報告する。

185. *Escherichia coli* を起因菌とした人工弁感染性心内膜炎の 1 例

自治医科大学附属病院臨床感染症センター

平岡 希生, 鈴木 潤, 岡部 太郎
大西 翼, 秋根 大, 笹原 鉄平
外島 正樹, 畠山 修司, 森澤 雄司

【症例】約 1 年前に大動脈弁と僧帽弁の両弁人工弁置換術の既往のある 69 歳男性。今回、悪寒戦慄を伴う発熱を主訴に当院へ来院した。入院時の血液検体からは *Escherichia coli* が検出され、経食道心臓超音波検査で M 弁人工弁に 5mm 台の疣贅を認めたため、*E. coli* を起因菌とした人工弁感染性心内膜炎 (PVE) の診断となった。患者背景から再手術は行わず、セフトリアキソンとゲンタマイシンを併用し、合計 6 週間の治療を行った。

【考察】Non HACEK のグラム陰性桿菌は通常、PVE の起因菌になることはほとんどなく、適切な治療方法や手術適応に関しても議論の余地があるため、過去の報告を含めて考察する。

186. 血液培養でコンタミネーションと考えられやすい起炎菌の臨床的検討

東京医科大学病院感染症科

芳賀 吉輝, 佐藤 昭裕, 渡邊 裕介
月森 彩加, 中村 造, 福島 慎二
渡邊 秀裕, 松本 哲哉

【目的】血液培養から coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp. が検出された症例の、真の起炎菌の割合を検討する。

【方法】2015 年 4 月 1 日～16 年 3 月 31 日までの間に当院で施行された血液培養 15,039 本を対象とした。

【結果】1,997 本 (13.3%) が陽性となり、そのうち CNS が 431 本 (21.6%), *Bacillus* sp. が 99 本 (5.0%), *Corynebacterium* sp. が 17 本 (0.9%) であった。CNS では真の起炎菌が 311 本 (72.2%), コンタミネーションが 108 本 (25.1%) であり、起炎菌かコンタミネーションか不明が 12 本 (2.7%) であった。原因はカテーテル関連血流感染症 (CRBSI)、椎体炎など様々であった。*Bacillus* sp. では 79 本 (79.8%) が真の起炎菌で、すべて CRBSI であった。*Corynebacterium* sp. では 9 本 (52.9%) が真の起炎菌であり、すべて CRBSI であった。

【結論】CNS, *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp. が血液培養から検出された際はコンタミネーションを疑うことが多い。本検討では CNS が真の起炎菌だった症例は 72.2% であり、これらが血液培養から検出された際には、真の起炎菌の可能性を考える必要がある。

187. ネコ搔傷から *Capnocytophaga canimorsus* による敗血症に至った 1 例

さいたま市立病院内科¹⁾, 同 皮膚科²⁾, さいたま市健康科学研究センター保健科学課³⁾, さいたま市立病院中央検査科⁴⁾, 同 感染症科・感染管理室⁵⁾

山下麻梨絵¹⁾⁵⁾ 田中 諒²⁾ 菊池 孝司³⁾
内田 翔¹⁾⁵⁾ 小林 竜也¹⁾⁵⁾ 岡田 雄大¹⁾⁵⁾
今上 絵理⁴⁾ 佐藤 由可⁴⁾ 丹野 繁⁴⁾
泊 賢太郎³⁾ 上野 裕之³⁾ 小堀すみえ³⁾
川田 真幹⁵⁾

【はじめに】*Capnocytophaga* 属はヒトや動物の口腔内常在菌であり、イヌやネコの保菌する *Capnocytophaga canimorsus* は、咬傷や搔傷を契機にヒトへ感染症をおこすことが知られている。基礎疾患を有する患者での重症感染症の報告は散見されるが、今回基礎疾患なしにネコ搔傷から *C. canimorsus* による敗血症に至った 1 例を経験したので報告する。

【症例】66 歳男性。野良猫に左母指球を引っ搔かれ受傷。3 日後創部に熱感腫脹が出現し、自身で切開排膿した後に 39℃ 台の発熱あり当院救急外来受診。循環呼吸動態は保たれており、左母指球に爪甲大の圧痛熱感を伴う鮮紅色斑及び脂肪織まで達する切開創を認めた。CEZ 1g を経静脈投与され翌日再診の予定で帰宅。同日夜間より呼吸困難感あり、翌朝受診時意識清明だが血圧低下、血小板減少及び腎機能障害を認め、敗血症の診断で緊急入院。血液・膿培養検査提出後、SBT/ABPC の経静脈投与を開始した。第 2 病日にはショックを脱し、第 3 病日には創部の感染徴候はほぼ消失し全身状態も改善。第 4 病日に入院時の血液培養 2 セット全ボトルが陽性となり、RapID ANA (アムコ) で *Capnocytophaga* 属と判定、後日 16SrRNA 遺伝子解析で *C. canimorsus* と同定された。第 8 病日 AMPC/CVA 内服に変更し退院とした。

【結語】ネコ咬傷・搔傷においては、患者背景によらず *Capnocytophaga* 属菌感染の可能性も考え初期治療を検討す

ることが肝要である。

189. 茨城県南地域における *Burkholderia cepacia* complex 菌血症の解析

筑波大学附属病院感染症科

喜安 嘉彦, 人見 重美

【目的】 *Burkholderia cepacia* complex (BCC) は、嚢胞性線維症患者における肺炎の起原菌として重要である。日本では、主に院内感染症の起原菌として注目されてきたが、近年は BCC 感染症の報告がほとんどない。このため、重症 BCC 感染症の疫学調査を行った。

【方法】 2001 年から 2014 年の間に茨城県南地区の 8 施設で、血液から分離したブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を収集し、生化学的・分子生物学的手法で BCC を同定した。BCC と同定した株について、Multilocus sequence type (MLST) を決定し、eBURST で分子系統学的解析を行った。また、分離した患者の臨床背景を調査した。

【結果】 収集した 1,133 株のうち、非嚢胞性線維症患者から分離した 3 株が BCC だった。全て *B. cepacia* で静脈留置カテーテル関連菌血症と考えた。どの患者もカテーテル抜去と抗菌薬投与により軽快した。3 株の MLST 型はいずれも近縁ではなかった。

【考察】 茨城県南地区での重症 BCC 感染症の発生は、2001 年以降極めて少ないことがわかった。

191. *Edwardsiella tarda* 菌血症—自施設 11 例の検討—

日本医科大学付属病院医療安全管理部感染制御室¹⁾, 日本医科大学多摩永山病院感染制御部²⁾

根井 貴仁¹⁾ 丸山 弘²⁾

【背景】 *Edwardsiella tarda* は魚類やカメなどの水棲動物における腸内常在細菌であるが、ヒトの常在菌ではない。ところがヒトに感染し腸管感染症や軟部組織感染症を惹起し、しばしば敗血症を成立させる。日常臨床において各種検体から分離されることは比較的稀であるが、当院での報告例が相次いだため、分離患者背景の比較検討が要求された。

【方法】 2011 年 1 月から 5 年間の間に日本医科大学関連の 2 病院 (付属病院, 多摩永山病院) で血液培養から *E. tarda* が分離された症例をデータベースから抽出し、患者背景を後向きに調査した。

【結果】 血液培養から分離された症例は 11 例抽出された。そのうち消化管疾患が背景にあるのは 9 例 (うち胆道系疾患が 7 例)。皮膚軟部組織感染症は 1 例。30 日間死亡は 2 例確認した。また入院第 3 病日以降に採取された検体から分離された、院内発症を考える症例が 2 例存在した。またこれらの症例において、明らかな水棲動物の必要以上の曝露が発症前にあったとする症例は確認できなかった。

【考察】 *E. tarda* 菌血症は重症化し敗血症を惹起することがしばしば認められる。過去の報告では致死率が 3~5 割と高く、胆道系疾患が背景にあることが強調されている。患者背景は特に過去文献と大きく解離するものはないと考

えられたが、当院の症例は入院中に発症しているものもあり、当院の症例を含めて *E. tarda* 菌血症の全貌を再度検討してみたい。

192. *Streptococcus anginosus* group が血液培養から検出された 20 例の臨床的検討

公立昭和病院感染症科¹⁾, 同 臨床検査科²⁾, 同 内科³⁾, 同 薬剤部⁴⁾, 同 小児科⁵⁾

小田 智三¹⁾ 森井 大一¹⁾ 横沢 隆行²⁾

荻野 恵³⁾ 一ノ瀬直樹⁴⁾ 大場 邦弘⁵⁾

【目的】 *Streptococcus anginosus* group は、*Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus anginosus* の 3 つの異なる菌種から構成される。本菌群はしばしば深部組織膿瘍等の感染病巣を形成することが知られている。今回我々は、当院で血液培養から本菌群が検出された 20 例の臨床的検討を実施したので報告する。

【方法】 対象：2012 年 1 月~2015 年 12 月までの 4 年間に当院血液培養から *S. intermedius*, *S. constellatus*, *S. anginosus* が検出された症例について、診療録を用いて後方視的に臨床的特徴を調査した。

【結果】 血液培養から *S. anginosus* group 検出例：20 例。内 *S. intermedius*：5 例, *S. constellatus*：7 例, *S. anginosus*：8 例。全例で血液培養 2 セット採取。2 セット中 1 セットのみからの検出：4 例。感染病巣の内訳：胆道感染症：5 例, 頸部膿瘍：3 例, 肝膿瘍：2 例, 虫垂炎：2 例, 尿路感染症：2 例, 下部消化管穿孔：1 例, 両側大腰筋膿瘍：1 例, 感染病巣未特定：4 例。血液培養から *S. anginosus* group 以外の他菌種同時検出例：7 例。内 *S. anginosus* group 以外の 1 菌種検出 4 例, 2 菌種検出 3 例であった。

【結語】 従来からの報告通り、血液培養から *S. anginosus* group が検出された症例では、深部組織膿瘍等なんらかの感染病巣を形成する症例が多いことが示唆された。血液培養から *S. anginosus* group が検出された症例では、深部組織膿瘍等の感染病巣の精査をすることが必要である。

193. 子宮体癌検査後に *Streptococcal toxic shock syndrome* を発症した 1 例

手稲溪仁会病院総合内科

大橋 祐介

【症例】 57 歳, 女性。

【主訴】 腹痛。

【現病歴】 来院 1 週間ほど前より、漿液性の帯下の出現を認めていた。来院前日に近医産婦人科クリニックを受診し、子宮体癌検査を施行された直後より下腹部痛の出現があった。来院当日に腹痛を主訴に近医を受診し、受診時 shock vital であり、CT で回腸及び回盲部周囲の濃度上昇を認め、急性腹症疑いで当院外科に紹介受診した。

【既往歴】 関節リウマチ。

【内服薬】 メトトレキサート, プレドニゾロン。

【来院時現症】 体温 37.1℃, 血圧 65/49mmHg, 脈拍 120/分, 呼吸数 30/分, SpO₂ 98% (RA), 腸蠕動音亢進, 全体的に圧痛あり, 反跳痛あり, 皮疹なし。

【来院後経過】来院当初は急性腹症ともなう Shock として、当院外科で腹腔鏡検査施行されたものの、膿瘍形成や腸管穿孔などを認めず、原因不明の Shock として当科コンサルトとなった。Septic shock と判断し、メロペネム、ヒドロコルチゾン、カテコラミンを使用し治療開始とした。血液培養・腹水検体培養・膿培養ではいずれもグラム陽性球菌を認め、最終的に全て *Streptococcus pyogenes* と判明した。入院3日目にはメロペネムからアンピシリンに抗菌薬を変更し、抗菌薬投与合計期間14日間の治療終了し15日目に退院となった。

【考察】Streptococcal toxic shock syndrome (STSS) の entry としては皮膚や創部からが多いとされているが、経腔的にも菌の entry の原因となりうる可能性がある。一方で、女性の Group A *Streptococcus* (GAS) の子宮内 colonization は 0.03% から 1.4% 程度とされており非常に稀である。今回の症例では、患者が関節リウマチに対し使用されていた免疫抑制薬使用での免疫抑制状態である中での子宮内操作により、経腔的に GAS が entry し STSS の発症に起因した影響もあると考えられる。

【結語】生殖器内の GAS の保菌は多くないものの、外陰膣炎の発症及び STSS の発症となり得る。免疫抑制状態では更に STSS の発症リスクが高まると考えられ、早期治療介入が重要である。

(非学会員共同研究者：松坂 俊，星 哲哉，芹澤良幹)

194. A 群・G 群溶血性レンサ球菌に対する β-ラクタム系薬とアミノ配糖体薬の併用効果

慶應義塾大学医学部感染症学教室

諸角美由紀，高田美佐子，江原 佳史
安藤万里子，足立 容子，生方 公子
岩田 敏

【目的】近年、高齢者において β 溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症が増加してきている。β 溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症は病態の進行が速いことが特徴で、死亡例や後遺症を残す例も少なくない。発症例に対しては迅速な対応が必要である。本研究では、侵襲性感染症由来株に対する β-ラクタム系薬とアミノ配糖体薬の併用による殺菌効果を検討したので報告する。

【方法】侵襲性感染症例から分離された A 群溶血性レンサ球菌 (GAS) と G 群溶血性レンサ球菌 (SDSE) を対象とした。ABPC は各菌株の 8 MIC, 32 MIC 濃度 (0.125, 0.5 μg/mL), CTX も各菌株の 8 MIC, 32 MIC 濃度 (0.125, 0.5 μg/mL) とした。GM あるいは ABK の作用濃度は 2 μg/mL とし、薬剤作用 2, 4, 6 時間後にそれぞれの生菌数を測定した。

【結果】ABPC あるいは CTX を単独で作用させた場合と、アミノ配糖体薬を併用した場合の 2 時間後の殺菌性には、 10^2 - 10^3 の生菌数の減少ではほぼ同等であったが、作用 4 時間以降になると、単独作用時に較べアミノ配糖体薬を併用した際には、対象株の大多数で 10^1 - 10^2 の殺菌効果の増強が認められた。

【結論】GAS と SDSE に対する併用効果は、GBS と同様のメカニズムによるものと考えられる。劇症型が多いこれらの菌による発症例に対して併用効果が期待される。

195. カンボジア帰りで敗血症・多発肝膿瘍を来した *Chromobacterium violaceum* 感染症の 1 例

上尾中央総合病院救急総合診療科¹⁾，同 臨床検査科²⁾，獨協医科大学病院感染制御センター³⁾，順天堂大学医学部総合診療科⁴⁾

鶴 将司¹⁾ 熊坂 一成²⁾
奥住 捷子³⁾ 鈴木 清澄⁴⁾

【症例】75 歳女性，糖尿病で α-GI 薬の内服加療を受けていた。前日からの下痢，発熱，呼吸苦を主訴に救急搬送された。来院時は意識清明で，39.7°C の発熱と頻脈，頻呼吸を認め，頸静脈怒張と肺雑音認めたが，腹部で特記所見はなく，左大腿部外側に 5mm 大の皮疹を認めた。採血では，WBC (好中球左方移動あり)，CRP，PCT 上昇認め，低 Na 血症，CPK 上昇，高血糖を認めた。造影 CT で肝内にリング状に造影される多発する腫瘤影を認めたため，多発肝膿瘍と診断した。なお，患者は来院 8 日前から 6 日間カンボジアへの渡航歴があった。発展途上国帰りの敗血症，多発肝膿瘍に対し，MEPM，MINO の 2 剤併用で治療開始し，同時に合併していた心不全加療も行ったところ，経過は良好で症状は速やかに改善し炎症反応も改善傾向となった。第 3 病日に血液培養 2 セットでグラム陰性桿菌が検出され，第 5 病日に *Chromobacterium violaceum* と同定された。多くの抗菌薬に対して感受性良好だったが本症の報告は非常に少ないため de-escalation せず 2 剤併用のまま 26 日間継続し，その後抗菌薬内服を約 3 カ月継続し，CT での肝膿瘍の完全な消失も確認したうえで治療完遂した。

【考察】*C. violaceum* は熱帯や亜熱帯の土壌や水に生息しているグラム陰性桿菌で多発肝膿瘍や敗血症を生じうるが，人への感染は稀で世界での報告も少ないため，文献的考察を加え報告する。

196. 横浜市における中東呼吸器症候群 (MERS) 監視対象者の多くはツアーでラクダと接触

横浜市立市民病院感染症内科

吉村 幸浩，宮田 順之，宮島真希子
坂本 洋平，天野雄一郎，立川 夏夫

MERS は 2012 年 9 月以降 1,733 例が報告され，死亡率は 36% に至る致死性の高い重症肺炎疾患である (2016 年 6 月時点)。ヒトへの感染源としてヒトコブラクダ (サウジアラビアの調査では 90% で抗体が検出) が有力視されている。今回横浜市における MERS 監視対象者における特徴を調査した。対象は 2015 年 6 月 1 日より 2016 年 5 月 31 日の間に日本へ入国し，横浜市に報告された MERS 監視対象者 (MERS 流行国においてヒトコブラクダとの接触などの曝露歴を有し，かつ帰国時に検疫に立ち寄った者) とした。該当者は 23 人おり，年齢は 10 歳以下から 40 歳代だった。旅行形態はツアー (14 人)，個人 (8 人)，不明

(1人)だった。曝露因子は、ヒトコブラクダ騎乗(22人)が最も多く、次いでヒトコブラクダ肉摂取(5人)、ヒトコブラクダアイス摂取(3人)、ヒトコブラクダミルク摂取(2人)、ラクダと何らかの接触(1人)がみられた(重複あり)。これらの対象者はMERSを発症する危険に加えて、発熱などの症状が出現した際に指定医療機関への受診が必要であり、個人および社会にとっての負担が大きい。対象者の61%はツアーを利用していることから、旅行代理店への啓発を行うことによってヒトコブラクダへの接触といった危険行動を回避することも重要かつ有効な予防策となりうると考えられた。

197. 右膝関節液貯留を伴ったジカウイルス感染症の1例

横浜市立市民病院感染症内科

吉村 幸浩, 宮田 順之, 宮島真希子
坂本 洋平, 天野雄一郎, 立川 夏夫

20歳代の日本人女性。3週間のブラジル渡航中に蚊の刺咬歴あり。帰国3日前に発熱・嘔吐が出現し、対症療法のみで2日で症状は軽快し、その後の体調は良好だった。帰国後7日目より右優位の膝関節違和感、全身の掻痒を伴う紅斑が出現した。8日目に近医を受診したところ、右膝関節穿刺を施行された。10mLの関節液が採取されたが、外観に問題はなく、検査には出されなかった。9日目より両側手関節および足関節に違和感が出現し、10日目に当院を受診した。受診時バイタルに異常なく、顔面に紅斑、両側大腿に淡い紅斑、両手近位指節間関節に圧痛をそれぞれ認め、膝関節には有意な所見を認めなかった。血液検査では、LDH上昇および異型リンパ球増加がみられた。衛生研究所でリアルタイムPCR検査を施行したところ、尿よりジカウイルスが検出された(血清は陰性)。対症療法にて経過観察を行ったところ、関節痛は速やかに軽快し、皮疹は13日目に消失した。PCRの結果からは、帰国前に生じた発熱・嘔吐から皮疹・関節痛まで一連の経過と考えられた。ジカウイルス感染症が2相性の経過をとる可能性があること、また基礎疾患がない例においても2週間以上という比較的長期間の経過をとる可能性があることが示唆された。

198. バングラデシュにおける血液培養由来キノロン耐性 *Salmonella enterica* Typhi および Paratyphi A

東京医科大学微生物学分野

大神田 敬, ハークアノアルル, 江原 友子
大楠 清文, 松本 哲哉

【目的】近年、南・東南アジアにおいてキノロン耐性 *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhi (*S. Typhi*) および *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Paratyphi A (*S. Paratyphi A*) が増加しており、キノロン投与による治療失敗例が報告されている。そこで我々は、バングラデシュの首都ダッカにおけるキノロン耐性 *S. Typhi* および Paratyphi A の分離状況の検討を目的に、血液培養から検出された菌株のキノロン耐性機序の解

析と遺伝的系統解析を実施した。

【対象と方法】2015年8月~10月に血液培養検体から分離された *S. Typhi* 18株と *S. Paratyphi A* 6株を対象に薬剤感受性試験を実施し、標的酵素(GyrA/B, ParC/E)のキノロン耐性決定領域(QRDR)の解析、伝達性キノロン耐性遺伝子(PMQR) *qnrA/B/S* の検索、Efflux pump 阻害剤(PABN)添加による薬剤感受性試験と遺伝的系統解析のMultilocus-sequence Typing (MLST)を行った。

【結果と考察】今回検討した24株全てがnalidixic acid, ciprofloxacin, levofloxacinに非感性、ceftriaxone, azithromycin, imipenem, meropenemに感性であった。全ての株にGyrAのSer83に変異が確認され、ParC/E, GyrBの変異とPMQRの保有は確認されなかった。また、全ての株にEfflux pump阻害剤によるMICの減少が確認された。MLSTの結果は、*S. Typhi*がSequence type (ST) 1, ST2, ST2209(7株, 9株, 2株), *S. Paratyphi A*がST85, ST129(2株, 4株)であった。今回バングラデシュの首都ダッカで分離された血液培養由来キノロン耐性 *S. Typhi* および Paratyphi A は、全ての株がGyrAの単一変異とEfflux pumpによるキノロン耐性であり、MLSTによるSTはアジアで流行しているタイプと同一のものであった。

199. 眼瞼内の違和感で来院したロア糸状虫症の1例

横浜市立市民病院感染症内科¹⁾, 東京慈恵会医科大学付属病院感染制御部²⁾

宮島真希子¹⁾ 李 広烈²⁾ 坂本 洋平¹⁾
天野雄一郎¹⁾ 宮田 順之¹⁾ 吉村 幸浩¹⁾
立川 夏夫¹⁾

【緒言】ロア糸状虫はアフリカ中西部に分布する重要な寄生虫だが、本邦には分布していない。今回、中部アフリカ渡航後に眼瞼内の違和感を自覚したロア糸状虫症を経験したため報告する。

【症例】29歳、日本人女性。

【主訴】眼瞼に動く物を感じる。

【現病歴】201X年2月から6月まで国境なき医師団の看護師としてコンゴ民主共和国に赴任。詳細は不明だが、赴任中にも時折皮下腫脹を繰り返していたが自然に軽快するため経過を見ていた。8月中旬に眼瞼内に動く虫体を自覚したため当科外来受診。しかし、受診時には同症状は見られず、虫体を確認することはできなかった。血液検査で好酸球40%と高値を認めたが、日中に繰り返し行った末梢血ギムザ染色では典型的なマイクロフィラリア像は認められなかった。しかし、臨床症状からはロア糸状虫症が疑われたため、アルベンダゾールで治療を開始した。後日、フィラリア抗原特異的IgG抗体7,000 unitと高値を認め、臨床症状と合わせるとロア糸状虫症であったと考えられた。治療開始後には好酸球増多も改善傾向を認め、以降同症状の出現は見られなかった。

【考察】ロア糸状虫症は国内での報告例は少ないが、特に感染危険地域からの帰国後症例では重要な寄生虫感染症で

ある。本例では虫体を確認することができなかったが、臨床症状、動画、血清学的方法によりロア糸状虫症と診断し、治療が奏功した1例であった。

200. タンザニアで感染した methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA, ST152) による再発性皮膚軟部組織感染症の1例

東京都保健医療公社荏原病院感染症内科¹⁾、同皮膚科²⁾、東京医科歯科大学医歯学総合研究科統合呼吸器病学³⁾、東邦大学医学部微生物・感染症学講座⁴⁾

佐原 利典¹⁾ 中村 (内山) ふくみ¹⁾ 相野田祐介¹⁾
関根 万里²⁾ 園田 史朗³⁾ 山口 哲央⁴⁾
大西 健児¹⁾

【症例】26歳男性。X年12月、滞在先のタンザニアで右足外側縁に皮疹が出現し、増悪したため翌年1月にフランスで入院加療を受けた。同年4月に帰国後、両手指、右下腿、鼻尖に発疹が出現し、近医で抗菌薬が投与されたが改善せず当院皮膚科を紹介受診した。皮膚膿瘍と診断され、膿培養からMSSAが検出された。CCL投与で皮疹は改善するものの6月、7月、10月に再発を繰り返し、その度に膿培養から感受性が同一のMSSAが検出されX+2年5月に当科で紹介となった。当科受診時にも皮疹が残存しており、抗菌薬をCLDMに変更した。鼻腔・腋窩ぬぐい培養を採取の上、GM軟膏の鼻腔塗布を併用した。同時にリネン類や高頻度接触部位の除菌を指導した。患者の鼻腔・腋窩ぬぐいからもMSSAが検出されたが、同居の母親に保菌は認められなかった。現在、皮疹は改善傾向にある。

【細菌学的解析】5月に検出されたMSSAはMLST法によりST152とタイプングされ、PVL(Panton-Valentine leukocidin) 遺伝子を保持していた。検出された菌株のPFGE解析やPVL以外の病原因子についての解析を進行中である。

【考察】PVL陽性MSSA(ST152)はマリ共和国で高頻度に分離されるクローンである。タンザニアでの本クローンの分離状況は不明であるが、同地滞在中に保菌し発症したと考えられる。PVL陽性MSSAによる皮膚軟部組織感染を反復する場合には、CA-MRSAが起炎菌の場合と同様、患者と環境の除菌を併用することが重要と考えられる。

201. 海外渡航後の急性呼吸不全を呈する患者の対応についての検討—体外式膜型人工肺療法や持続血液濾過法を要した症例の経験から—

東京都立墨東病院感染症科

阪本 直也、彦根 麻由、岩淵千太郎

【序文】中国渡航後に急性呼吸不全を呈し、鳥インフルエンザが疑われた患者の受け入れを行った。体外式膜型人工肺療法(ECMO)や持続血液濾過法(CHDF)を要したが救命し得た。本例を通して、海外渡航後に急性呼吸不全を呈する患者の対応について検討した。

【症例】59歳男性。うつ病で治療中である。XX年2月23日～27日まで香港を観光した。家禽類との接触はなかつ

た。2月28日に帰国し咳嗽が出現した。徐々に全身状態が悪化し3月1日に前医へ救急搬送され入院となった。3月2日に人工呼吸器管理が開始されたが増悪し、3月3日に鳥インフルエンザの可能性を考慮され当院へ搬送となり感染症指定病床へ入院となった。来院時、人工呼吸器管理からECMOへの変更が考慮される呼吸状態であった。来院6時間後に咽頭ぬぐい液でインフルエンザA(H1N1)が検出され、鳥インフルエンザは検出されなかったため救命救急センターへ移動した。入院5日目に気胸を合併したためECMOへ変更となり、腎不全に対しては約2週間のCHDFが施行された。入院51日目に自宅退院となった。

【考察】一般診療機関に入院したが、特殊感染症が疑われ感染症指定医療機関へ転院する際に、患者の搬送者、手段、所要時間の問題があった。また、指定医療機関で集中治療を行うための医療設備、医療技術や人員の問題も挙げられる。感染症指定医療機関だけでなく一般診療機関、保健所を含めた診療体制の構築が必要と考えられた。

207. 不適切な減感作療法による耐性獲得が疑われた多剤耐性肺結核の1例

国立病院機構東京病院¹⁾、結核予防会結核研究所²⁾

河野 史歩¹⁾ 松木 明¹⁾ 渡邊かおる¹⁾

川島 正裕¹⁾ 大島 信治¹⁾ 永井 英明¹⁾

高木 明子²⁾ 御手洗 聡²⁾

74歳男性。某院で左上葉肺腺癌に対しX4年3月に左上葉切除術を実施。術前の胸部CTで右肺尖部に石灰化陰影をみとめ陈旧性肺結核と判断されていた。X-3年12月、CTで右肺尖部石灰化周囲に散在性病変が出現。喀痰・胃液抗酸菌検査での菌証明はないものの、IGRA陽性であり結核の内因性再燃と考えX-2年1月からINH(H)、RFP(R)、EB(E)、PZA(Z)4剤による化学療法開始。しかし直後に薬疹出現のため内服中止。X-2年2月末よりH、R、Eを1剤ずつ各々2カ月間かけて減感作を実施し抗結核薬を再導入。X-2年11月以降、4HRE+5HRでX-1年8月内服終了。X年2月の胸部CTで右肺尖結節の増大および散布影の増加をみとめ、結核再発疑いでX年3月当科紹介。気管支洗浄液で抗酸菌塗抹2+、TB-TRC陽性を確認し、肺結核再発と判断。耐性結核の可能性を考慮し、HREZにLVFX(L)、SM(S)を加えた6剤で治療開始。結核菌培養陽性検体によるXpert MTB/RIFで、rpoB遺伝子Rifampicin Resistance Determining Region変異を検出。後日薬剤感受性検査でH、R、Zの薬剤耐性を確認。現在、ELS+THの4剤による治療を継続している。減感作療法の名のもと単剤治療期間を延長し反復したことが多剤耐性を招いた可能性が高く、教訓的症例として報告する。

208. 成人気道感染由来肺炎球菌 serotype と mucoid phenotype の経年的解析

信楽園病院呼吸器内科¹⁾、国立感染症研究所細菌第一部²⁾

川崎 聡¹⁾ 青木 信樹¹⁾ 常 彬²⁾

【背景と目的】IPD検体のserotype replacementが一部に

報告され、成人への肺炎球菌ワクチン普及を遅らせる要因のひとつとなっている。成人に対する肺炎球菌ワクチンの目的は肺炎予防であり、気道由来検体の解析が必須である。そこで成人気道感染由来肺炎球菌の serotype と、serotype と相関関係にある mucoid phenotype の頻度を検討した。

【対象と方法】2013年から2015年に、気管支炎もしくは肺炎成人例から分離された肺炎球菌全株を対象とした。serotype は莢膜膨化法、mucoid phenotype は特徴的なコロニー形態で判定した。

【結果】73株が対象となった。平均73.8歳、CAP 34例、NHCAP 25例、HAP 5例、気管支炎9例から分離されていた。22血清型に分類され、11A/E型12株、3型11株、6B型9株が上位を占めた。経年的には、11A/E型が増加傾向を示した以外に、一定の傾向を認めなかった。PCV13+PPSV23のカバー率も2013年70.6%、2014年80.0%、2015年71.0%と明らかな変化は認められなかった。mucoid phenotype は合計12株確認されたが、こちらも経年的変化を認めなかった。

【結論】現時点で、成人気道感染由来肺炎球菌の serotype および phenotype replacement は認められなかった。

209. 肺炎入院症例のADL低下の要因の検討

新潟県立坂町病院内科¹、新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科²、新潟大学大学院医歯学総合研究科新潟地域医療学講座地域医療部門³、新潟県立新発田病院呼吸器内科⁴、新潟市民病院感染症科⁵

小泉 健¹⁾²⁾³⁾ 近 幸吉¹⁾ 影向 晃⁴⁾
青木 信将²⁾ 張 仁美²⁾ 津畑千佳子²⁾
佐藤 瑞穂²⁾ 坂上亜希子²⁾ 茂呂 寛²⁾
田邊 嘉也²⁾ 塚田 弘樹³⁾ 長谷川隆志²⁾
鈴木 栄一²⁾ 菊地 利明²⁾

【目的】細菌性肺炎での入院はADL低下の原因となる。特に高齢者肺炎が増加しており、ADL低下の要因を評価する意義は大きい。これまでの検討において、アウトカムは30日死亡率が多く、ADLを評価した検討は少ない。

【方法】新潟県立坂町病院(150床)に2014年4月から2015年3月に細菌性肺炎の診断で新規入院した内科症例289例を対象とし、レトロスペクティブに評価した。ADLは、障害高齢者の日常生活自立度(寝たきり度)を用いた。ランクの変化がなかったADL維持群と低下したADL低下群に分け、比較した。

【結果】289例の肺炎入院症例は、平均年齢80.9±12.9歳(中央値84歳)、男性152例(52.6%)、平均入院日数は24.3日(中央値17日)、医療介護関連肺炎(NHCAP)は200例(69.2%)、30日死亡率、退院時死亡率は16.6%、23.8%であった。退院時死亡症例を除いた219例について、ADL維持群が140例(63.9%)、ADL低下群が79例(36.1%)であった。血清BUN値、血清Cre値、入院時SpO₂、デイサービス利用あり、COPD合併、NHCAP、初回治療変更あり、で差が見られた。ADROP・PSIいずれも重症度が

上がるとADL低下率が上昇した。抗菌薬使用歴や入院歴、誤嚥の有無や内服薬では差がみられなかった。

【考察】今回の検討では、死亡をアウトカムとした検討と異なるリスク因子が検出された。今後も症例を増やし検討を行い、ADL低下をアウトカムとしたリスク因子を検索することが必要であろう。

210. 中規模病院における医療介護関連肺炎の予後の検討

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科¹、新潟県立坂町病院内科²、新潟県立新発田病院呼吸器内科³、新潟市民病院感染症内科⁴

小泉 健¹⁾²⁾ 近 幸吉²⁾ 影向 晃³⁾
青木 信将¹⁾ 張 仁美¹⁾ 津畑千佳子¹⁾
佐藤 瑞穂¹⁾ 坂上亜希子¹⁾ 茂呂 寛¹⁾
田邊 嘉也¹⁾ 塚田 弘樹⁴⁾ 長谷川隆志¹⁾
鈴木 栄一¹⁾ 菊地 利明¹⁾

【目的】医療介護関連肺炎(NHCAP)のガイドラインの推奨治療を行っても予後に関連しないという報告が大規模病院を中心に散見される。高齢患者の多い中規模病院で、その再検証し、予後に影響する因子を検討する。

【方法】新潟県立坂町病院(150床)に2014年4月から2015年3月に細菌性肺炎の診断で新規入院した内科症例289例(平均年齢80.9歳)のうち、NHCAP症例200例(69.2%)をレトロスペクティブに評価した。

【結果】200例のNHCAP症例は、平均年齢84.7±9.5歳、男性93例(46.5%)、初回治療失敗率、30日死亡率、退院時死亡率は25.0%、22.5%、31.5%であった。治療区分B群120例、C群80例であった。退院時死亡率は、推奨治療群、非推奨治療群の順に、B群で12.0% vs 38.9%、C群で32.8% vs 12.5%と緑膿菌をカバーした群がいずれも治療成績が悪かった。単変量解析で、ADROPの評価項目である「年齢」「入院時酸素飽和度90%以下」「脱水あり」「意識障害あり」の他、「初回治療失敗」「入院時活動度」が30日死亡・退院時死亡群で高かった。

【考察】NHCAPにおいても予後予測因子としてADROPが有効である可能性が示唆された。また、初回治療失敗や入院時ADLが予後に影響する。従来のNHCAPの評価項目に加えて、患者・家族の意思やQOLを重視し、ADROP・ADLなどを加味した新たな予後予測因子を検討が必要であろう。

211. 茨城県内の高齢者施設で発生したパラインフルエンザウイルス3型による集団感染事例の疫学解析

茨城県衛生研究所¹、国立感染症研究所²

土井 育子¹⁾ 永田 紀子¹⁾ 木村 博一²⁾

パラインフルエンザウイルス3型(HPIV3)は、小児のみならず高齢者にもRSV等と同様に肺炎や細気管支炎を引き起こすことが知られている。今回、我々は高齢者施設におけるHPIV3が原因と思われる集団感染事例を経験したので以下に報告する。2015年7月、県内の施設において呼吸器症状を主訴とする集団感染事例が発生した。患者

の発生は約1カ月間続き、施設利用者69名中43名(62.3%)が発熱、咳、痰等の症状を呈した。発症者は62~97歳(中央値87歳)、男女比は3:7であった。5名(11.6%, 5/43)に喘鳴が見られ、1名が肺炎と診断された。本事例の原因究明のため、鼻腔拭い液8検体について呼吸器感染症に關与する23種類の病原体の検索を(RT-)PCRにより行ったところ、7検体からHPIV3を検出した。このうち6検体由来のHPIV3のHN遺伝子増幅産物の塩基配列を既報に従い決定し、分子系統樹解析(ML法)を行ったところ、解析した約1,300塩基において遺伝子配列は完全に一致し、系統樹上HPIV3・Lineage 1に分類された。よって、本事例は遺伝学的に極めて近縁なHPIV3が原因の集団発生事例と推察された。また本事例において、HPIV3は慢性呼吸器基礎疾患(喘息やCOPD)を有しない高齢者にも喘鳴や肺炎を引き起こすことが示唆された。HPIV3は夏季に流行することが知られており、集団生活の場である高齢者施設では、冬季のインフルエンザやRSV感染症と同様に、夏季における本ウイルスに対する感染対策が必要であると思われた。

212. 誤嚥性肺炎のBacteriologyの検討—システムティックレビュー—

帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座¹⁾、筑波大学大学院人間総合科学研究科呼吸病態医学分野²⁾、早稲田大学地域・地域間研究機構³⁾、防衛医科大学校内科学講座(感染症・呼吸器)⁴⁾、国立国際医療研究センター呼吸器内科⁵⁾、江東病院⁶⁾

間辺 利江¹⁾²⁾³⁾ 藤倉 雄二⁴⁾
高崎 仁⁵⁾ 工藤宏一郎³⁾⁶⁾

【背景】誤嚥性肺炎の原因菌は主要下気道感染症原因菌や嫌気性菌が主になり得ると考えられている。しかし最近の論文では嫌気性菌は主要原因菌として報告されていない。

【方法】1974~2015年12月にPubMed等に報告(英語)された臨床研究論文についてシステムティックレビューを行った。Aspiration pneumonia (AP)の成人対象でbacteriologyを報告、同定の為の検体名及び採取法を明確に提示の論文をクライテリアとした。2名の独立研究者がアブストラクト、論文本文のレビューを実施、discrepancyはdiscussionにてレビュー論文を評価した。

【結果】スクリーニング6,394中、15論文について検討した。bacteriologyの内訳はグラム陰性好気性菌(42%)が最も多く、次いでグラム陽性好気性菌(35%)、嫌気性菌(11%)、真菌(8%)であった。論文発表年を時間軸に三期に分け、各報告細菌数を降順に並べると1970~1989年は1~5番までが嫌気性菌、1990~2009年の上位は肺炎桿菌、緑膿菌で、嫌気性菌に代わりMRSAなどの耐性菌が目立った。2010年以降ではカンジダが最も多く、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌と続いた。

【考察・結語】報告のbacteriologyが、APの原因菌であると断定は出来ないものの、APのbacteriologyは時代の経過と共に変化をしていることが観察された。昨今の抗菌

薬の汎用や、対象患者がより高齢で寝たきりなどが多くなっていることを反映しているのではないかと考えられる。

213. 来院15時間で死亡した空洞影を伴った緑膿菌肺炎の1剖検例

東京都立墨東病院感染症科

阪本 直也、彦根 麻由、太田 雅之
鷺野 巧弥、小坂 篤志、岩渕千太郎

【序文】緑膿菌は稀に市中肺炎の原因菌となり死亡率が高い。特徴的な画像所見がないにも関わらず経過が急速であり、患者背景から緑膿菌を含めた鑑別診断を行いながら診療をする必要がある。今回、肺結核が疑われ入院し、来院から15時間後に死亡した空洞影を伴う緑膿菌肺炎の症例を経験した。病理解剖所見も含め報告する。

【症例】47歳男性。慢性閉塞性肺疾患(COPD)で近医へ通院していた。入院5日前より呼吸苦があり近医を受診した。COPDの増悪として治療されたが改善せず、当院救急外来へ搬送となった。来院時、体温37.4℃、血圧92/54 mmHg、脈拍160回/分、呼吸数30回/分、SpO₂99%(マスク5L)であった。両肺に喘鳴を聴取した。WBC 4,900/μL、Hb 15.9mg/dL、Plt 14.2万/μL、Cre 1.2mg/dL、CRP 47.18mg/dL、画像検査で、左上肺野に空洞影を伴う浸潤影を認めた。喀痰直接塗抹検査(Ziel-Neelsen法)は陰性であった。入院後、抗菌薬を開始したが呼吸不全が進行し死亡した。来院時の血液培養、喀痰培養で緑膿菌が検出された。病理解剖では、左肺上葉に大きさ3cm程度の空洞性病変が二カ所隣接し交通していた。両肺とも肺うっ血、浮腫が著明であった。

【考察】緑膿菌肺炎は、浸潤影、空洞影、結節影を呈し特徴的な所見はない。本例は肺空洞影を呈し原因微生物の鑑別が必要であった。肺結核の除外はもとより、患者背景や臨床経過から空洞を伴う市中肺炎では緑膿菌も鑑別に挙げる必要がある。

214. *Nocardia cyriacigeorgica*による肺ノカルジア症の1例

さいたま市立病院内科¹⁾、同 中央検査科²⁾、同 感染症科・感染管理室³⁾

小林 竜也¹⁾³⁾ 岡田 雄大¹⁾³⁾ 内田 翔¹⁾³⁾
山下麻梨絵¹⁾³⁾ 佐藤 由可²⁾ 丹野 繁²⁾
今上 絵理²⁾ 川田 真幹³⁾

【症例】生来健康な77歳男性。発熱・湿性咳嗽・悪寒を主訴に近医を受診し、抗菌薬内服で経過観察されていたが、改善に乏しく当院を受診した。血液検査で炎症反応上昇を、胸部単純CTで左肺舌区・両肺下葉の浸潤影・すりガラス影を認め肺炎の診断で入院となった。喀痰塗抹検査で分枝状のグラム陽性桿菌を認め、肺放線菌症を疑いメロベネム・アミカシン点滴による治療を開始した。治療開始後は速やかに解熱し、悪寒や湿性咳嗽も改善した。頭部MRIや皮膚所見では、放線菌症の肺外病変を疑う所見を認めなかった。喀痰培養検査から*Nocardia*属が検出され、千葉

大学真菌医学研究センターに依頼した16SrRNA 遺伝子配列解析で *Nocardia cyriacigeorgica* に同定され、肺ノカルジア症と診断した。点滴抗菌薬で約4週間の治療を行い、ST合剤内服に切り替えて退院としたが、ST合剤が被疑薬と考えられる血小板減少症を認め、感受性結果を参考に抗菌薬をセフトロキシムプロキセチルに変更し、計16週間の治療を行った。胸部単純写真で両肺の浸潤影・すりガラス影は改善し、以後再発を認めていない。

【考察】 *N. cyriacigeorgica* は放線菌目ノカルジア科に属する好気性グラム陽性桿菌で、土壌や水に広く分布する。ノカルジア感染症を引き起こす背景として、細胞性免疫の低下が挙げられるが、肺ノカルジア症患者の約3分の1が免疫正常者であったとの報告もある。本症例では明らかな細胞性免疫不全を引き起こす要因はなく、環境からの吸入を疑う生活歴もなかった。本症例の画像所見は市中肺炎や誤嚥性肺炎でも説明可能であったが、喀痰グラム染色が診断の手がかりとなった。肺炎を繰り返すような症例には、一部肺ノカルジア症が含まれている可能性は否定できないと考えられた。

215. VRCZによる重篤な肺障害を呈し、集中治療と約5カ月のMCFGで軽快した慢性進行性肺アスペルギルス症の1例

山形大学医学部内科学第一講座¹⁾、公立置賜総合病院²⁾

中野 寛之¹⁾ 井上 純人¹⁾ 小坂 太祐²⁾
五十嵐 朗¹⁾ 平間 紀行²⁾ 稲毛 稔²⁾

症例は67歳男性。胸腺癌のため放射線化学療法後に手術を受けた既往があった。咳嗽を主訴に近医を受診し、肺炎と診断され治療を受けたが軽快しないため当院へ紹介された。呼吸不全と炎症所見が認められ、肺炎、肺膿瘍と診断して入院加療を行ったが改善に乏しかった。CT所見でfungus ballが顕在化したため肺アスペルギルス症が疑われた。抗アスペルギルス沈降抗体が陽性と判明し、気管支鏡検査における吸引物より *Aspergillus niger* を検出したため慢性進行性肺アスペルギルス症 (CPPA) と診断した。VRCZ投与後に呼吸状態が悪化し間質性陰影を認めたため薬剤性肺障害と診断した。MCFGへ変更したが、重篤な呼吸不全となったため侵襲的人工呼吸管理を要した。複数回のステロイドパルス療法とmPSLを用いた後療法により呼吸不全の改善を得た。DLSTでITCZが陽性でありアゾール系抗真菌薬への変更は薬剤性肺障害再増悪が懸念されたため、mPSLの漸減を行いながらMCFGを継続した。約5カ月継続した後のCT所見でfungus ballの形態が崩れたように変化したのを治療効果判定としてMCFGの投与を終了した。以降約1年再発せず経過している。最近の研究では慢性肺アスペルギルス症の治療効果判定に胸部CT所見の変化が有用であるとの報告があり (CHEST 2016; 150: 139-147)、本症例ではfungus ballの所見の変化を効果判定として抗真菌薬を終了できた。症例発表後の討論では薬剤性肺障害ではなく器質性肺炎が合併した可能

性を指摘された。TBLBの病理検体では線維化がみられる肺泡組織に泡沫組織球の浸潤が目立った所見を確認でき、本症例はCPPAに器質性肺炎が合併した可能性が考えられた。

216. びまん性肺疾患との鑑別を要しHIV感染と診断し得たAIDS関連ニューモシスチス肺炎の1例

朝倉医師会病院呼吸器内科¹⁾、同 病理診断科²⁾

佐藤 留美¹⁾ 真玉 豪士¹⁾ 外山 貴之¹⁾
富永 芳和¹⁾ 上村 知子¹⁾ 田口 順²⁾

【症例】35歳男性。当院初診2週間前に肛門周囲膿瘍の診断で他院通院治療を開始された。同時期より発熱、歩行時呼吸苦を自覚するようになり近医を受診。胸部X線異常影を指摘され、精査加療目的にて当院紹介入院となった。胸部X線及びCTにて広範囲なすりガラス影を認め、画像所見上ではサルコイドーシス、ニューモシスチス肺炎、レジオネラ肺炎、急性好酸球性肺炎、間質性肺炎等の疾患を疑い、精査と並行しながら抗菌剤投与を開始した。しかし、その後も発熱持続し、画像所見の改善は認められず、確定診断目的にて気管支鏡検査を施行。しかし、呼吸状態悪化のため、検査を中断した。精査の結果、 β -D-glucan 31.7 pg/mL、非特異的IgE 1,379IU/mL、MPO-ANCA 12.0IU/mLと上昇認め、喀痰 *Pneumocystis jirovecii* PCR陽性であり、ニューモシスチス肺炎を最も疑った。このため、HIVスクリーニング検査を施行したところ陽性であり、HIV-1抗体 (WB法) 陽性、HIV-1RNA定量 1.8×10^5 copy/mL、CD4陽性リンパ球数 $59/\mu\text{L}$ であり、AIDS関連ニューモシスチス肺炎と診断した。ST合剤による治療を開始後、呼吸状態は徐々に改善を認め、抗HIV治療目的にて他院へ転院となった。

【考察】HIV感染では初診時にAIDSを発症している症例が多く、初発症状としてはニューモシスチス肺炎が多いと言われている。また、HIV/AIDSにおいてもANCA陽性となることが報告されており、HIV感染の鑑別を早期に考慮することが重要である。

217. 当院通院中の慢性肺疾患患者における23価肺炎球菌ワクチンの再々接種の免疫原性と安全性

国立病院機構東京病院喘息・アレルギーセンター¹⁾、同 呼吸器センター²⁾、大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター³⁾、国立感染症研究所感染症情報センター⁴⁾

大島 信治¹⁾ 永井 英明²⁾ 川島 正裕²⁾
河野 史歩²⁾ 渡邊おおる²⁾ 田村 厚久²⁾
松木 明²⁾ 井上 恵理²⁾ 名越 咲²⁾
扇谷 昌宏²⁾ 上井 康寛²⁾ 鈴木 純子²⁾
山根 章²⁾ 大田 健¹⁾ 明田 幸宏³⁾
大石 和徳⁴⁾

【背景】23価肺炎球菌ワクチン定期接種化によりその重要性が認知されてきている。今後高齢化社会到来により肺炎球菌ワクチン再接種のみならず再々接種希望者の増大が見込まれるが、本邦での再々接種の免疫原性、安全性につい

での報告はない。

【目的】慢性肺疾患患者における23価肺炎球菌ワクチン再々接種の安全性、有効性の検討。

【方法】当院にて23価肺炎球菌ワクチン（PPV23）を接種後、7年経過し再接種施行した者（40名）のうち同意を得た慢性肺疾患患者を対象とし、5年を経過した時点フォロー可能であった16名に対して再々接種を行った。副反応の状況、抗体価、オプソニン活性について、初回接種時および再接種時と比較検討した。

【成績】特異的IgG抗体は再々接種により抗体価の上昇を確認した。オプソニン活性については再接種後より低下するものの、14を除き初回接種と同等かそれ以上の上昇を認めた。副反応はやや強くでるものの、2週間後には全ての副反応は消失していた。

【結論】慢性肺疾患患者において、PPV23の再々接種により機能的抗体の長期間維持および安全性が確認できた。

218. 放射線照射後に顕在化した肺嚢胞内に感染した *Acinetobacter baumannii* による感染性肺嚢胞の1例

宮城厚生協会坂総合病院呼吸器科

生方 智, 矢島 剛洋, 神宮 大輔
庄司 淳, 高橋 洋

肺癌の放射線治療終了直後に興味深い経過を辿った肺嚢胞内感染症の1例を経験したので報告する。

【症例】69歳男性。右肺門部の原発性肺腺癌（病期 cT2aN1M0 stage IIA）に対して放射線照射を行った。治療終了直前から38℃台の発熱と低酸素血症が出現した。照射終了1週間後の胸部CTにて両側肺にスリガラス影が認められた。放射線肺臓炎としてステロイドパルス療法を開始して解熱したが、同時期より右下葉末梢の照射範囲外に薄壁の嚢胞性病変が出現し、急速に拡大した。ステロイド治療開始10日後から膿性痰の出現と再度の発熱が認められた。気管支鏡検査を行ったところ、右下葉の嚢胞内には茶褐色の分泌物が貯留していた。採取検体のグラム染色ではグラム陰性菌の貪食が認められた。培養結果は *Acinetobacter baumannii* が3+分離された。IPM/CS 2g/day による治療を4週間行い、嚢胞は残存したが臨床的な改善は得られた。

【考察】本症例は、放射線治療の終了後早期に放射線肺臓炎と *A. baumannii* の嚢胞内感染による二峰性の発熱を来した。*A. baumannii* はブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌であり、自然環境では水、土壌に生息し、ヒトの皮膚や腸管などからも分離される。免疫抑制状態や院内感染において注意すべき原因菌であるが、下気道感染症の起炎菌としての頻度は低い。本症例の場合は放射線照射、嚢胞形成、ステロイド投与といった複数の背景因子があり、感染が成立したものと考えられた。

219. 肺炎球菌肺炎、侵襲性肺炎球菌感染症から上行大動脈置換術後部位の縦隔炎に至った1例

刈谷豊田総合病院呼吸器・アレルギー内科

岡 圭輔, 吉田 憲生, 岩田 勝

【症例】67歳女性。2014年3月13日、急性大動脈解離に対し上行大動脈置換術施行した。術後に脳梗塞を発症し、器質性精神障害、脳血管性認知症等で精神科病棟を有する病院に転院となった。入院中に発熱と胸部レントゲンでの浸潤影を認め、MINO使用されたが増悪し、10月26日に酸素化不良と意識レベル低下に陥ったため転院搬送となった。初診時は体温、脈拍、呼吸状態の全身性炎症反応症候群（SIRS）の3項目を満たしていた。院内肺炎と診断しEmpiricにMEPM 3.0g/日+AZM 500mg/日にて治療開始した。10月29日に血液培養より肺炎球菌が検出され、侵襲性肺炎球菌感染症としてSBT/ABPC 12g/日へde-escalationした。その後両肺の陰影は軽快し全身状態も改善した。11月10日頃より胸部正中切開創の上端が腫脹し白色膿汁を認めたため切開排膿を行った。改善乏しく12月4日に局所麻酔下にデブリードマン施行し胸骨ワイヤーと胸骨を部分的に除去した。再度腫脹あり人工血管および周囲への感染が疑われたため2015年1月8日に全身麻酔下で胸骨のデブリードマンを行い、大網充填、洗浄、塩化メチルロザニリン塗布を行った。その後の経過は良好で3月8日に自宅退院となった。創部からの培養検査はすべて陰性だった。

【考察】肺炎球菌肺炎が増悪し、菌血症、侵襲性肺炎球菌感染症に至り、グラフト感染し、縦隔炎に至った1例を経験した。洗浄や手術など積極的な治療を行い、良好な経過が得られたと考えられた。

221. 自己免疫性肺胞蛋白症に播種性帯状疱疹を合併した1例

新潟大学医学部総合病院呼吸器・感染症内科

吉澤 和孝, 青木 亜美, 林 正周
青木 信将, 茂呂 寛, 田邊 嘉也
坂上 拓郎, 小屋 俊之, 菊地 利明

【症例】40歳男性。職業 瓦職人。

【喫煙歴】25本×20年。

【既往歴・家族歴】特記事項なし。

【現病歴】X-1年末より呼吸困難を自覚、近医にて胸部異常影を指摘されX年1月初旬にA総合病院を受診、原因不明の間質性肺炎としてプレドニゾロン30mgが開始された。X年3月上旬に呼吸不全にて同院入院。抗菌剤（LVFX）及びデキサメタゾンリン酸エステル4mgの点滴が開始された。精査目的の気管支肺胞洗浄検査にて、回収液の白濁、病理学的にPAS陽性の無構造物質を認め、血清抗GM-CSF抗体陽性より自己免疫性肺胞蛋白症（aPAP）と判明した。精査加療目的に3月下旬当院へ転院となった際、体幹部に多分節に広がる水疱形成を伴う皮疹を認め播種性帯状疱疹と診断された。バラシクロビル3,000mgの内服にて軽快した。aPAPに対しては、ステロイド剤を漸減・中止したのちも重度の呼吸不全が遷延したため、3月末に左全肺洗浄を行ったところ軽快し自宅退院した。

【考察】aPAPは、GM-CSFに対する中和抗体の存在によって肺胞マクロファージ、好中球が機能不全に陥り、肺胞及

び終末細気管支に過剰なサーファクタントが貯留する希少肺疾患である。細胞性免疫不全を背景として、時に真菌や放線菌などの肺感染症を合併することは知られている。自己免疫性肺胞蛋白症においてステロイド薬は効果を期待できないとされるが、診断の過程ならびに経過から投与される症例もみられ易感染性の増強が危惧される。貴重な症例と考えられたため若干の文献的考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者：朝川勝明)

223. 肺癌合併肺 MAC 症の特徴—肺癌切除例における肺 MAC 症の検討—

国立病院機構東京病院呼吸器センター

田村 厚久, 武田 啓太, 赤司 俊介
 島田 昌裕, 川島 正裕, 田下 浩之
 大島 信治, 山根 章, 永井 英明
 大田 健

【目的】近年の肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (MACLD) 増加を背景に、肺癌と MACLD の合併も注目されている。我々は肺癌患者、特に切除例にみられる肺 MAC 症について検討した。

【方法】1998~2014 年の当院肺癌症例の中から見出した MACLD 合併例を対象に、肺癌切除例における MACLD を中心に後ろ向きの臨床病理学的解析を行った。

【成績】対象肺癌 2,594 例中 30 例 (1.2%) が MACLD 合併例で、女性 20 例、年齢中央値 72 歳 (40~89 歳)、喫煙者 16 例、PS0~1 が 26 例、同時発見 20 例、MACLD 先行 7 例、肺癌先行 3 例で、肺癌は下葉、腺癌が各 20 例、I~II 期 16 例、MAC 症は NB 型が 23 例を占めた。肺癌切除は 14 例 (葉切 12 例、区部切各 1 例)、うち 6 例では MACLD 部の切除も行われていた。切除 14 例と非切除 16 例の比較では後者で肺基礎疾患併存、III~IV 期が有意に多かったが他因子には差がなかった。肺癌先行 1 例を除く切除 13 例中 5 例では MACLD 部の切除+周術期からの MACLD 薬物療法が行われ、術後 MACLD 悪化は 1 例のみであったが、MACLD 薬物療法なし 8 例 (MACLD 部切除 1 例) では 6 例に MACLD 悪化をみた。悪化 7 例中 5 例が右下切後の右上~中葉 MACLD 悪化であった。他方肺癌先行 2 例を除く非切除 14 例中 12 例は MACLD 薬物療法未施行だったが、悪化は 2 例に留まった。

【結論】肺癌合併 MACLD の多くは高齢女性の NB 型である。MACLD 合併肺癌では肺癌切除後残存肺葉の MACLD 増悪に注意が必要で、MACLD 部の切除及び周術期からの薬物療法導入が有意義である。

224. 当院における尿中レジオネラ抗原陽性 25 例の検討

諏訪赤十字病院呼吸器科

小松 雅宙, 蜂谷 勤, 本田 孝行

【背景】レジオネラ肺炎は急速に進行し重症化する症例もあり、早期診断が必要である。迅速診断のため尿中レジオネラ抗原検査が用いられる。

【目的】当院における尿中レジオネラ抗原陽性症例の臨床

像を明らかにする。

【対象】2007 年 7 月から 2016 年 5 月の間に尿中レジオネラ抗原陽性であった 25 例について、患者背景、検査データ、転帰などについて retrospective に検討した。

【結果】男性 19 例、女性 6 例、平均年齢は 71 歳であった。尿中抗原陽性 25 例の内、レジオネラ肺炎と診断された症例は 20 例であった。5 例 (PTTM 1 例、間質性肺炎 2 例、好酸球性肺炎 1 例、PCP 1 例) については、レジオネラ感染の関与がはっきりしなかった。レジオネラ肺炎と診断された 20 例については、男性 14 例、女性 6 例、平均年齢は 70.05 歳 (36~92 歳) であった。基礎疾患として、糖尿病を 6 例、COPD を 1 例に認めた。入院時の合併症として、肝機能障害 13 例、CK 上昇 12 例、低ナトリウム血症 2 例、神経症状を有するものが 8 例であった。入院時の A-DROP では軽症 (0 点) 7 例、中等症 (1~2 点) 3 例、重症 (3 点) 5 例、超重症 (4~5 点) 5 例、SOFAScore の平均値は 3.5 (1~7) 点であった。症状出現から、抗レジオネラ薬開始まで平均 4.25 日であった。人工呼吸器管理は 1 例、死亡例は 1 例であった。

【結語】レジオネラ肺炎では肝障害・CK 上昇、神経症状といった合併症を初診時に高率に合併していた。

227. 抗菌薬投与のみで軽快した径 25mm 以上の前立腺膿瘍 2 症例

東京医科大学病院感染制御部・感染症科¹⁾、東京医科大学微生物学分野²⁾

佐藤 昭裕¹⁾ 中村 造¹⁾ 渡邊 裕介¹⁾²⁾
 月森 彩加¹⁾²⁾ 芳賀 吉輝¹⁾ 福島 慎二¹⁾
 渡邊 秀裕¹⁾ 松本 哲哉²⁾

【緒言】前立腺膿瘍は径が 10mm 以上や多房性の場合にはドレナージの適応とされているが、今回径が 25mm 以上だったにもかかわらず、抗菌薬投与のみで軽快した 2 症例を経験したため報告する。

【症例 1】58 歳男性、右被殻出血の加療中に突然のショックを来し (入院 20 日目)、ICU へ入室となった。造影 CT で前立腺に多房性の 35×25mm の前立腺膿瘍を認め、血液培養・尿培養からは *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。CFPM を 28 日間投与し、軽快・退院となった。

【症例 2】68 歳男性、40℃ の発熱と SpO₂ 85% と低下を認め救急搬送となった。造影 CT で多房性の 27×15mm の前立腺膿瘍を認め、血液培養・尿培養から *Escherichia coli* が検出された。CTRX 5 日間、CEZ 3 日間、LVFX 21 日間の計 29 日間投与し軽快した。

【考察】前立腺膿瘍は診断が遅れ、適切な治療を早期に開始しないと重症化することが多い。本 2 症例でも共に集中治療を要した。ドレナージをすぐに行う施設では、抗菌薬投与・入院期間の短縮が期待できるが、ドレナージができなくとも、膿瘍径によらず抗菌薬投与のみで改善する症例は存在する。今後、膿瘍径だけではなく、どのような症例に対し積極的なドレナージを行うか、更なる検討が必要である。

229. 尿路感染が契機と考えられた *Actinotignum schaalii* による菌血症の4症例

杏林大学医学部附属病院臨床検査部¹⁾, 同 薬剤部²⁾, 同 呼吸器内科³⁾, 杏林大学医学部総合医理学教室感染症科⁴⁾, 同 医学部臨床検査医学教室⁵⁾

米谷 正太¹⁾ 荒木 光二¹⁾ 西 圭史²⁾
倉井 大輔³⁾ 佐野 彰彦⁴⁾ 河合 伸⁴⁾
大西 宏明¹⁾⁵⁾ 渡邊 卓¹⁾⁵⁾

【序文】*Actinotignum schaalii* は、通性嫌気性グラム陽性桿菌であり尿路感染症の起病因菌としての報告が散見される。今回我々は血液培養より *A. schaalii* を検出した4症例を報告する。

【症例1】81歳男性。肺炎、膿尿の精査加療目的のため入院。

【症例2】84歳女性。発熱と腰痛を主訴に腎盂腎炎の診断で入院。

【症例3】41歳女性。水腎症に対しステント留置あり。子宮頸がんに対する抗がん薬治療中に発熱を認め入院。

【症例4】87歳女性。要介護度5。発熱と食欲不振を主訴に救急外来受診し、受診時血圧の低下が見られ敗血症性ショックの診断で緊急入院。4症例とも入院時に血液培養、尿培養検体が採取された。

【微生物学的検査】4症例いずれも陽転化した血液培養、尿培養のグラム染色所見ではコリネフォームの陽性桿菌が観察された。分離培養は、ヒツジ血液寒天培地：37℃ 大気条件下、ブルセラ HK (RS) 寒天培地：37℃ 嫌気条件下で行い48時間後嫌気培養のみ微小コロニーの発育が認められた。MALDI-TOFMS による菌種同定結果と 16S rRNA 遺伝子の塩基配列解析により *A. schaalii* と同定した。

【考察】本菌の菌種同定には、従来遺伝子検査が必要とされていたが、MALDI-TOFMS の導入により迅速な菌種同定が可能となったため、今後検出例が増えることが予想される。尿路感染を疑う症例において血液培養でコリネフォームのグラム陽性桿菌が観察された場合には、本菌の可能性も念頭に置く必要がある。

(非学会員共同研究者：高城靖志)

230. *Streptococcus agalactiae* による感染性心内膜炎の1例

東京都済生会中央病院内科

藤本裕太郎, 酒井 徹也, 谷山 大輔
石岡 宏太, 宮崎 雅樹, 高橋左枝子
笹田 真滋, 中村 守男

症例は陳旧性心筋梗塞、慢性腎不全の既往のある93歳女性。悪寒戦慄、右下腿痛、38℃ 台の発熱を主訴に当院を受診した。右下腿の発赤腫脹を認め、右下腿蜂窩織炎と診断し、アンピシリンスルバクタムで加療を開始した。その後、血液培養から *Streptococcus agalactiae* が2セット中2セット検出され、アンピシリンへと de-escalation した。治療開始とともに、酸素化の増悪を認め、入院時から認めていた心雑音の精査も含め、心不全や感染性心内膜炎

も考慮し、経胸壁心臓超音波検査を施行した。僧房弁前尖に9mm×5mm、後尖に10mm×3mmの疣贅と思われる構造物を認め、修正 Duke 基準により、感染性心内膜炎の可能性が高いと考えられた。ゲンタマイシンの2週間追加投与を開始し、血液培養陰性化から14日後に施行した経胸壁心臓超音波検査で疣贅の消失を認め、翌日に施行した経食道心臓超音波検査で確認した。血液培養陰性化から4週間の抗菌薬投与を終了し、軽快退院となった。*S. agalactiae* を原因菌とした感染性心内膜炎は希少であり、その死亡率は35~50%と高く、治療期間は4~6週間と長い。今回、*S. agalactiae* をによる感染性心内膜炎を経験したため、文献での考察をふまえ報告する。

231. 早期の診断と集中治療開始により救命し得た電撃性紫斑を来した肺炎球菌による脾臓摘出後重症感染症の1例

勤医協中央病院麻酔科

五十嵐謙人, 田中進一郎, 高桑 良平

【緒言】脾臓摘出後重症感染症 (OPSI) の死亡率は50~80%と高い。また診断が遅れやすいとの報告もある。電撃性紫斑を来した肺炎球菌 (SP) による OPSI に対し、集中治療担当医が介入し、早期に診断・治療でき救命し得た1例を経験した。

【症例】36歳、男性。前日からの発熱に対して NSAIDs 内服後、顔面の紫斑を来し、当院に搬送された。来院時、ショック状態ですでに全身に紫斑を認めた。ER では当初、薬剤性アナフィラキシーショックや Stevens-Johnson 症候群を疑い加療していたが、コンサルトを受けた集中治療担当医が診察し、腹部手術痕から脾臓の既往と SP ワクチン未接種であることが判明した。即座に OPSI を疑い MEPM 2g を投与後、ICU に収容して集中治療を開始した。多臓器不全の状態であり VCM を追加投与し、CHDF、PMX による血液吸着、人工呼吸管理、免疫グロブリン、抗 DIC 療法をすべて介入から6時間以内に開始した。当日に尿中 SP 抗原陽性、血液培養は後日 SP (PCG の MIC は 0.06) 陽性と判明。全身の紫斑は急速に悪化し口腔粘膜にも及び、特に顔面、四肢末梢は黒色に壊死した。循環動態安定後、第3病日に3次医療機関へ転院して治療継続し、広汎な皮膚・粘膜壊死病変の整形外科・形成外科的な治療が行われ、約5カ月後に退院できた。

【考察】OPSI は急激な経過で進行し、死亡率は極めて高い。今回、集中治療担当医が介入し、早期に診断し、集中治療を迅速に行い得たことが救命に寄与したものと考えられる。

232. 脾機能低下との関連が示唆された *Capnocytophaga* 感染症による電撃性紫斑病の1例

新潟大学医歯学総合病院呼吸器・感染症内科

青木 信将, 茂呂 寛, 田邊 嘉也
長谷川隆志, 鈴木 栄一, 菊地 利明

【症例】51歳男性。

【既往】高血圧症。

【ペット】犬。

【病歴】来院前日に悪寒、発熱を認めた。翌日めまいと両下腿の皮疹が出現。近医で頻脈、血圧低下を指摘され当院へ紹介。血圧 89/52 (64) mmHg, 呼吸数 33 回/分, GCS E4V5M6, 四肢末梢・顔面に点状出血あり, 下肢には網状皮疹と紫斑を伴っていた。検査所見上, 腎障害・肝障害・凝固異常あり, 呼吸不全の進行と輸液に反応しない血圧低下あり, 敗血症性ショックとして治療を開始した。人工呼吸管理, 大量輸液・ノルアドレナリン・バゾプレシシン使用, 腎代替療法を行った。紫斑は急速に進行拡大し電撃性紫斑病と考えられた。メロペネム, リネゾリド, ミノマイシンを使用, 後に血液培養から *Capnocytophaga canimorsus* が認められ, 感受性からアンピシリン/スルバクタムへ変更した。全身状態は改善を認めたが, 足趾の壊死は免れず, デブリドマンと植皮を施行した。来院時 CT で脾臓萎縮, 血液像で Howell-Jolly 小体が認められた。脾シンチグラフィで取り込み低下が指摘され, 脾機能低下が本症例での重症化の一因であったと推察された。

【考察】感染性電撃性紫斑病は, 血流異常や凝固異常等に起因する重篤な徴候と考えられている。肺炎球菌や髄膜炎菌等の脾臓摘出後重症感染症としても有名だが, 脾機能低下例においても生じ得るとされる。*Capnocytophaga* 感染と脾機能の明確な関連は指摘されていないが, 重症感染症において示唆に富む症例と考え報告する。

233. 侵襲性髄膜炎菌感染症の1救命例

勤医協中央病院麻酔科

田中進一郎, 五十嵐謙人, 高桑 良平

【緒言】侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) は本邦では稀な疾患だが, 適切な治療が遅れた場合, 死亡率は高い。今回, 急速に敗血症性ショックと多臓器不全を呈したが, 集中治療により救命できた IMD の 1 例を経験した。

【症例】61 歳, 男性。アルコール依存症。前日からの悪寒戦慄を伴う発熱を主訴に, 当院を受診した。頭痛や髄膜刺激症状はなかったが嘔吐を反復していた。また, 顔面に点状出血斑を認めた。ER で収縮期血圧 50mmHg 台のショック状態となり, 嘔吐の反復から髄膜炎の可能性も考慮されたが, CT で両側腎周囲に脂肪組織濃度上昇を認めたため, 尿路感染症による敗血症性ショックを疑い, TOB と MEPM の投与を開始した。入院後, 急速に多臓器不全へ進展し, カテコラミン投与, 抗 DIC 療法, CHDF, PMX を用いた血液吸着療法, 人工呼吸管理を行った。DIC 合併のため髄液検査は行えなかったが, 第 3 病日に血培で *Neisseria meningitidis* が陽性となり, 抗菌薬を CTRX に変更した。CTRX による胆泥形成が疑われ, 第 7 病日に ABPC/SBT に変更し, 計 14 日間で抗菌薬投与を終了し

た。人工呼吸管理, CHDF からも離脱でき, 第 18 病日に独歩退院となった。

【考察】IMD は本邦では稀な疾患だが, その死亡率は 10~40% といまだ高い。本症例は後遺症なく救命できたものの, 来院時に髄膜炎を強く疑う臨床所見に乏しく, IMD の鑑別は上位に挙がらなかった。点状出血を伴う発熱では, IMD の可能性を念頭に治療を開始すべきである。

234. 病院感染のリスクアセスメント—感染制御の視点から—

東京通信病院感染対策室¹⁾, 同 感染症内科²⁾

佐藤 明子¹⁾ 吉川 博子²⁾

【はじめに】当院の感染管理活動は, 平成 19 年より改正医療法による対策実施, 平成 24 年より, 感染防止対策加算, 感染防止対策地域連携加算を取得している。感染予防管理者交代により, 自施設の課題と感染対策評価に有効な指標を明確にするため, 当院の現状を把握した。

【方法】当院の感染管理活動を 8 つのカテゴリーに区分し, 各活動のサーベイランス値を確認, 発生頻度, 利用者へのリスク, 組織的対策の必要性, 準備状況についてリスクスコアを算出した。評価に有効な指標を課題毎に考察した。

【結果・考察】

1. 感染経路別予防策, 抗菌薬適正使用のリスクが高かった。

2. 2013 年度から 2015 年度の新規 MRSA 検出率数/全入院患者数 (%) は, 2.41%, 2.76%, 2.74% で, JANIS と同様に減少し制御できているが, 感染対策の評価には不十分である。一方, 2016/9/16~10/21 の期間中の監視耐性菌検出数は, MRSA 平均 11.6 名, ESBL 産生菌平均 14.7 名, CD 平均 5.1 名, 病床に占める監視耐性菌の有病率は, 平均 7.4% であった。一定の伝播リスクは, 改善の可能性があり, 評価指標として活用できる。

3. 2014 年~2015 年度のバンコマイシン届出率は 90.2%, 90.9%, 平均 90.6%, TDM 実施率は, 82.9%, 81.8%, 平均 82.4%, 血液培養手順評価では分注時の針刺しが 1 件あり, いずれの指標も大きな問題はなかった。一方, 血液培養汚染率は, 2014 年の手順周知, 再教育後に 9.8% から 5.8% に下降後変化が見られないため, 皮膚消毒薬を変更し, 推移を監視している。

【結論】

1. リスクアセスメントの結果, 感染経路別予防策と抗菌薬適正使用のリスクが高かった。

2. 監視耐性菌有病率, 血培汚染率のサーベイランスは, 院内感染対策評価に有効であることが示唆された。

3. 院内の感染リスク分析は, 優先的に必要な感染対策を見出し, 効果的な指標を考察する上で有用であった。